

Barbara Teichler

**Untersuchung der exokrinen Pankreasfunktion bei
Osteoporosepatienten mit einem Vitamin D-Mangel
von < 20 ng/ml**

Inauguraldissertation zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen



édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt.

Jede Verwertung ist ohne schriftliche Zustimmung des Autors oder des Verlages unzulässig. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung in und Verarbeitung durch elektronische Systeme.

1. Auflage 2010

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise, without the prior written permission of the Author or the Publishers.

1st Edition 2010

© 2010 by VVB LAUFERSWEILER VERLAG, Giessen
Printed in Germany



édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

STAUFENBERGRING 15, D-35396 GIESSEN
Tel: 0641-5599888 Fax: 0641-5599890
email: redaktion@doktorverlag.de

www.doktorverlag.de

Untersuchung der exokrinen Pankreasfunktion bei
Osteoporosepatienten mit einem Vitamin D-Mangel
von < 20 ng/ml

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin der
Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von

Barbara Teichler
aus Hamburg

Gießen 2010

Aus dem Medizinischen Zentrum für Innere Medizin
Medizinische Klinik III und Poliklinik
Leiter: Prof. Dr. med. Reinhard G. Bretzel
des Universitätsklinikums Gießen und Marburg GmbH Standort Gießen

Gutachter: Prof. Dr. H. Stracke
Gutachter: Prof. Dr. C. Heiß

Datum der Disputation: 08.06.2010

meinem Vater gewidmet

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
2. Grundlagen	
2.1 Osteoporose	
2.1.1 Physiologie des Knochens	2
2.1.2 Zellen des Knochens	3
2.1.3 Knochenumbau	3
2.1.4 Knochenmatrix	4
2.1.5 Definition der Osteoporose	4
2.1.6 Knochenaufbau bei Osteoporose	5
2.1.7 Epidemiologie	6
2.1.8 Formen der Osteoporose	6
2.1.9 Risikofaktoren für eine Osteoporose	8
2.1.10 Diagnostik	9
2.1.10.1 Anamnese	9
2.1.10.2 Klinische Untersuchung	9
2.1.10.3 Apparative Untersuchung	10
2.1.11 Therapie	12
2.1.11.1 Medikamentöse Therapie	13
2.2 Vitamin D	16
2.2.1 Vitamin D-Synthese	16
2.2.2 Bestimmung des Vitamin D-Serumwertes	17
2.2.3 Aufgaben des Vitamin D	18
2.2.4 Ursachen eines Vitamin D-Mangels	18
2.2.5 Auswirkungen des Vitamin D-Mangels	19
2.2.6 Therapeutische Möglichkeiten	20
2.3 Pankreas	21
2.3.1 Makroskopische Anatomie	21
2.3.2 Aufgaben des Pankreas	21
2.3.3 Pankreaslipase	23
2.3.4 Elastase	24
2.3.5 Exokrine Pankreasinsuffizienz	24
2.3.6 Chronische Pankreatitis	25

2.3.7 Klinik der Pankreasinsuffizienz	25
2.3.8 Diagnostik	26
2.3.8.1 Tests zur Prüfung der exokrinen Pankreasfunktion	26
2.3.8.2 Bildgebende Diagnostik	27
2.3.9 Therapie einer exokrinen Pankreasinsuffizienz	28
3. Fragestellung	29
4. Material und Methode	30
4.1 Patientenkollektiv	30
4.2 Materialien	30
4.3 Stuhluntersuchung	30
4.4 Labormethoden	30
4.4.1 Elastase	30
4.4.2 Nah-Infrarot-Reflektions-Analyse (NIRA)	31
4.5 Laborchemische Untersuchungen	32
4.6 Labormethoden der Blutuntersuchung	32
4.6.1 Albumin	32
4.6.2 α_1 -Antitrypsin	33
4.6.3 Gesamt Bilirubin	33
4.6.4 Cholinesterase	33
4.6.5 C-reaktives Protein	34
4.6.6 Glutamatpyruvattransaminase	34
4.6.7 Gamma-Glutamyltranspeptidase	34
4.6.8 Lipase	34
4.7 Statistische Auswertung	35
5. Ergebnisse	36
5.1 Deskriptive Darstellung der Daten	37
5.1.1 Altersverteilung der Patienten	37
5.1.2 Darstellung der Laborwerte	38
5.1.2.1 Albumin im Serum	38
5.1.2.2 Alpha-1-Antitrypsin im Serum	39
5.1.2.3 Bilirubin im Serum	40
5.1.2.4 Cholinesterase im Serum	41
5.1.2.5 C-reaktives Protein im Serum	42
5.1.2.6 Gamma-Glutamyltranspeptidase im Serum	43

5.1.2.7 Glutamatpyruvattransaminase im Serum	44
5.1.2.8 Lipase im Serum	45
5.1.2.9 Elastase im Stuhl	46
5.1.2.10 NIRA – Fettgehalt des Stuhls	47
5.2 Korrelationen	48
5.2.1 Korrelation zwischen Vitamin D und Elastase	48
5.2.2 Korrelation zwischen Vitamin D und Lipase	49
5.3 Verteilung des Elastasemangels in den Altersgruppen	50
5.4 Verteilung der Elastase unter Berücksichtigung der Knochendichte	51
6. Diskussion	52
6.1 Diskussion der Methode	52
6.2 Diskussion der Ergebnisse	55
6.3 Ausblick	61
7 .Zusammenfassung	63
7.1 Zusammenfassung	63
7.2 Summary	65
8. Literaturverzeichnis	67
9. Anhang	77
9.1 Abkürzungsverzeichnis	77
9.2 Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen	78
9.3 Ernährungsprotokoll	79
9.4 Fractur Index	86
9.5 Erklärung	87
9.6 Danksagung	88
9.7 Lebenslauf	89

1. Einleitung

Die Osteoporose ist eine der wichtigsten Volkskrankheiten, deren Häufigkeit in den nächsten Jahren, aufgrund der zunehmenden Alterung der Bevölkerung, weiter zunehmen wird. Ein wichtiger Faktor bei der Entstehung der Osteoporose ist der Vitamin D-Mangel. Vitamin D ist ein fettlösliches Vitamin, welches mit Hilfe von Pankreasenzymen resorbiert wird.

Es gibt relativ wenige Arbeiten, die sich mit dem Zusammenhang zwischen der Funktion des exokrinen Pankreas und dem Vitamin D-Haushalt bei Patienten mit einer Osteoporose beschäftigen.

Verschiedene Arbeiten zeigten einen Zusammenhang einer eingeschränkten Funktion des exokrinen Pankreas und einem Vitamin D-Mangel. Diese Arbeiten bezogen sich aber meist auf Patienten, die an einer Vorerkrankung des Pankreas litten.

Es existieren kaum Untersuchungen des exokrinen Pankreas bei Patienten ohne bekannte Vorerkrankungen des Pankreas.

Mit dieser Arbeit wurde untersucht, ob Patienten mit einer verminderten Knochendichte, bei denen ein stark erniedrigter Vitamin D-Wert gemessen wurde, gehäuft an einer verminderten Funktion des exokrinen Pankreas leiden.

2. Grundlagen

2.1 Osteoporose

2.1.1 Physiologie des Knochens

Die Knochen geben dem Körper seine Stabilität. „*Die Knochen zeichnen sich durch ihre Festigkeit gegen Zug, Druck und Drehung aus*“ (SCHIEBLER 1999). Zusammen mit den Bändern und der Muskulatur gewährleisten sie die Beweglichkeit des Körpers. Außerdem haben sie eine schützende Funktion für das Gehirn, die Brustorgane und die Beckeneingeweide (DRENCKHAHN D.; KUGLER P. 2008).

Der Knochen ist ein dynamisches, reich durchblutetes Gewebe. Er unterliegt einem ständigen Umbauprozess, um sich den täglichen Belastungen optimal anzupassen (SMITH R. 1993).

Das Skelett ist der Hauptspeicherort für Kalzium und Phosphat. Bei einem Kalziummangel kommt es zum Abbau von Knochen, um das Kalzium freizusetzen. Dieser Abbau bewirkt eine Abnahme der Knochendichte und damit der Stabilität der Knochen (HEANEY R.P. 1998).

Die beiden makroskopisch zu unterscheidenden Knochenformen sind die Spongiosa und die Kompakta. Die Spongiosa macht ungefähr 25 % und der kompakte Knochen circa 75 % der Knochenmasse aus (SMITH R. 1993).

Die Kompakta befindet sich in der Peripherie der Knochen und stellt sich makroskopisch als eine solide Masse dar (WELSCH U. 2003a).

„*Die Spongiosa besteht aus platten- und stabartigen Strukturen, die entsprechend der statischen Belastung angeordnet sind*“ (DELLING G.; VOGEL M. 1992). Im Trabekelzwischenraum befinden sich Blutgefäße und blutbildendes Gewebe (Knochenmark) (WELSCH U. 2003a).

Es gibt zwei Formen der Ossifikation. Die desmale und chondrale Ossifikation.

Bei der desmalen Ossifikation entsteht der Knochen direkt aus Mesenchymzellen. Diese Mesenchymzellen differenzieren zu Osteoblasten, die den Knochen aufbauen. Bei der chondralen Ossifikation werden die Knochen knorpelig vorgeformt und in einem zweiten Schritt knöchern umgebaut (DEUTZMANN R. et al. 2007).

Ungefähr 8-10 % der Knochenmasse werden jährlich ab- und wieder aufgebaut (HEANEY R.P. 2008).

Beim knochengesunden Menschen ist der Knochenab- und -aufbau ausgeglichen. So kommt es zu keinem Verlust von Knochenmasse (LANE N.E. 2006).

2.1.2 Zellen des Knochens

Im Knochen befinden sich verschiedene Zelltypen.

Die Osteoblasten sind die für den Knochenaufbau zuständigen Zellen. Sie produzieren Kollagen, insbesondere Kollagen Typ I, und andere Proteine. Neben dem Knochenaufbau sind sie auch für die Knochenmineralisation zuständig (SMITH R. 1993).

In der Knochenmatrix befinden sich die Osteozyten. Diese Zellen sind inaktive Osteoblasten, die in den Knochen eingelagert sind. Über schmale Fortsätze stehen sie untereinander und mit der Knochenoberfläche in Verbindung (MACDONALD B.R.; GOWEN M. 1993). Es wird vermutet, dass sie am langsamen Umbau der Knochenmatrix beteiligt sind (WELSCH U. 2003a).

Die Osteoklasten sind für die Knochenresorption zuständig. Es sind vielkernige Riesenzellen, die sich von den Vorläuferzellen der Makrophagen ableiten (MACDONALD B.R.; GOWEN M. 1993). Die Osteoblasten bauen den Osteoidsaum ab, der die Knochenmatrix bedeckt. Danach können die Osteoklasten die Knochenmatrix abbauen (WELSCH U. 2003a). Auf der dem Knochen zugewandten Seite der Osteoklasten liegt der so genannte „ruffled boarder“. In diesem Bereich entsteht ein saures Milieu, wo die lysosomalen Proteasen der Osteoklasten die organische Matrix abbauen (DEUTZMANN R. et al. 2007).

2.1.3 Knochenumbau

Der Knochenumbau geht von den Howship Lakunen (im spongiosen Knochen) und von den Haverschen Kanälen (im kortikalen Knochen) aus. Er folgt einem Zyklus. In der ersten Phase werden die Osteoklasten von hämatopoetischen Vorläuferzellen und Osteoblasten aktiviert, sie resorbieren den Knochen. Nach der Resorptionsphase kommt es zur „reversal“ Phase, in dieser Phase ist der restliche Knochen von mononukleären Zellen bedeckt, aber der Knochenaufbau hat noch nicht begonnen. Die letzte Phase des Knochenumbaus ist der Wiederaufbau der Knochenstruktur durch die Osteoblasten. Der Knochenaufbau dauert länger als der Knochenabbau. Nach dem Knochenaufbau werden die Osteoblasten zu flachen Zellen, den

Knochendeckzellen (bone lining cells), die den neu gebildeten Knochen bedecken (RAISZ L.G. 2005 und MACDONALD B.R.; GOWEN M. 1993).

2.1.4 Knochenmatrix

Die Knochen bestehen zu 30 % aus organischem Material. Der organische Hauptbestandteil ist das Kollagen Typ I, welches ungefähr 90 % des organischen Knochens ausmacht. Weitere Bestandteile sind Kollagen Typ V, Osteokalzin, Osteopontin, Osteonektin, Proteoglykane und andere (DRENCKHAHN D.; KUGLER P. 2008).

Kollagen Typ I besteht aus drei alpha Ketten. Zwei alpha-1 Ketten und eine alpha-2 Kette. Diese drei Ketten sind in der Form einer triple Helix angeordnet (SMITH R. 1993).

Die restlichen 70 % bestehen aus anorganischem Material. Der größte Anteil wird vom Hydroxylapatit ($\text{Ca}_{10}[\text{PO}_4]_6[\text{OH}]_2$), einer Form des Kalziumphosphats, gebildet. An weiteren anorganischen Substanzen finden sich Zitrat- und Carbonationen im Knochen (WELSCH U. 2003a).

Die genauen Vorgänge der, von den Osteoblasten ausgehenden Knochen-mineralisation, sind noch nicht vollständig geklärt (SMITH R. 1993).

2.1.5 Definition der Osteoporose

„Osteoporose ist eine systemische Skeletterkrankung, die durch eine erniedrigte Knochenmasse und die Zerstörung der Mikroarchitektur der Knochen mit der Konsequenz der Zunahme der Knochenfragilität und der Prädisposition für Frakturen gekennzeichnet ist“ (CONSENSUS DEVELOPMENT CONFERENCE 1993).

Die Definition der Osteoporose vom Consensus Development Conference ist eine allgemeine Definition. Sie gibt keine Referenzwerte an, an welchen eine numerische Orientierung möglich ist.

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) hat die apparativ messbare Knochenmineraldichte (BMD) zur Definition hinzugezogen. Diese bezieht sich auf die Knochendichte von einer Vergleichsgruppe aus gesunden Frauen.

Der Normalbereich liegt bei einer Knochenmineraldichte von höchstens einer Standardabweichung (- 1 SD). Ab einer Knochenmineraldichte, von - 1 SD - - 2,5 SD liegt eine Osteopenie vor. Ab einer Standardabweichung von > - 2,5 SD gilt eine Osteoporose als gesichert. Treten bei einer gemessenen Knochendichte von > - 2,5

SD zudem eine oder mehrere Frakturen hinzu, spricht man von einer schwerwiegenden Osteoporose (WHO STUDY GROUP 1994).

2.1.6 Knochenaufbau bei Osteoporose

Die Knochenmasse nimmt bis zum 30. Lebensjahr kontinuierlich zu. Zu diesem Zeitpunkt wird die so genannte Peak Bone Mass, die maximale Knochendichte, erreicht. Die individuelle Peak Bone Mass ist von verschiedenen Faktoren abhängig. Zum Beispiel sportlicher Aktivität, hormonellen Einflüsse und der Ernährung (SMITH R. 1993).

Je höher die Knochendichte ist, desto geringer ist das Risiko für eine spätere Osteoporose. Nachdem die Peak bone mass erreicht wurde kommt es jährlich zu einem Verlust von Knochenmasse (LANE J.M. et al. 1996).

Männer haben eine längere Wachstumsphase des Knochens als Frauen. Daraus resultiert eine größere Knochendichte. Auch ist der Knochenverlust bei Männern geringer (WHO SCIENTIFIC GROUP 2003).

Der Knochenverlust beträgt bei Männern circa 0,3 % pro Jahr und 0,5 % pro Jahr bei Frauen. Mit dem Einsetzen der Menopause steigt der Knochenverlust bei Frauen auf bis zu 2-3 % pro Jahr an, dieses Level wird für ungefähr 6 bis 10 Jahre aufrechterhalten, danach sinkt der Knochenabbau wieder auf 0,5 % pro Jahr ab (LANE J.M. et al. 1996).

Die Abnahme der Knochendichte und das erhöhte Risiko für Frakturen kann durch unterschiedliche Mechanismen hervorgerufen werden. Zum einem durch eine nicht ausreichende Knochenbildung während der Wachstumsphase, oder durch einen exzessiven Knochenabbau nach Abschluss der Wachstumsphase. Auch eine inadäquate Reaktion der Osteoblasten auf den Abbau von Knochenmasse kann zur Abnahme der Knochendichte führen (RAISZ L.G. 2005).

Der erhöhte Knochenabbau im höheren Lebensalter kommt vermutlich dadurch zustande, dass die Osteoblasten bei älteren Menschen eine kürzere Lebensdauer im Vergleich mit den Osteoklasten haben, dies bedingt einen erhöhten Knochenabbau (LANE N.E. 2006).

Bei Frauen ist die wichtigste Ursache für einen erhöhten Knochenverlust der Östrogenmangel (SMITH R. 1993).

Der spongiöse Knochen hat eine größere Oberfläche als der kompakte Knochen. Da die Resorption des Knochens an der Oberfläche stattfindet, ist der spongiöse

Knochen stärker betroffen, insbesondere die Wirbelkörper und die Metaphyse der Röhrenknochen (LANE J.M. et al. 1996).

2.1.7 Epidemiologie

In Deutschland leiden etwa 6 Millionen Menschen an einer Osteoporose. Sie wird zu den zehn wichtigsten Volkskrankheiten gezählt (BARTL R., GRADINGER R. 2009). Die Folgekosten, die durch die Behandlung der durch Osteoporose verursachten Frakturen in Deutschland aufkommen, werden auf jährlich circa 5 Milliarden Euro geschätzt. Bis 2030 kann es zu einer Verdopplung der Folgekosten kommen (GÖTTE S.; DITTMAR K. 2001). Eine genauere Einschätzung ist schwierig, da es in Deutschland kein Frakturregister gibt (FASSBENDER W.J. et al. 2003).

Weltweit kann bei fast 200 Millionen Frauen eine Osteoporose diagnostiziert werden (LANE N.E. 2006).

Ungefähr 33 % der Frauen zwischen dem 60.-70. Lebensjahr leiden an einer Osteoporose. Bei den Frauen die über 80 Jahre alt sind liegt die Anzahl sogar bei 66 % (HOLICK M.F. 2007a).

Aufgrund der zunehmenden Überalterung der weltweiten Bevölkerung wird die Anzahl der osteoporotisch bedingten Frakturen weiter ansteigen. Ohne adäquate Prävention könnte es in den nächsten 50 Jahren zu einer Verdoppelung der Anzahl dieser Frakturen kommen (RODRIGUEZ-MARTINEZ M.A.; GARCIA-COHEN E.C. 2002).

Laut Holick werden ungefähr 47 % aller Frauen und 22 % aller Männer die über 50 Jahre alt sind, im Laufe ihres restlichen Lebens mindestens eine osteoporotische Fraktur erleiden (HOLICK M.F. 2007a).

Obwohl die Osteoporose immer besser diagnostiziert werden kann und auch die Therapie dieser Erkrankung erfolgreicher ist, werden in Deutschland nur circa 10-15 % der Patienten mit einer diagnostizierten Osteoporose leitliniengerecht behandelt (BARTL R., GRADINGER R. 2009).

2.1.8 Formen der Osteoporose

Die Einteilung der Osteoporose erfolgt nach ihrer Genese in die primäre und sekundäre Osteoporose.

In der folgenden Tabelle wird die Osteoporose nach ihrer Pathogenese eingeteilt:

Tabelle 1: Einteilung der Osteoporose (modifiziert nach: GASSER R.W. 1998)

Klassifikation der Osteoporose nach ihrer Pathogenese	
Osteoporose ohne erkennbare Ursache („primär“, idiopathisch)	
1.	Juvenile Osteoporose
2.	Typ I Osteoporose
3.	Typ II („senile“) Osteoporose
Osteoporose mit erkennbarer Ursache („sekundär“)	
Hormonstörungen:	
	Hypogonadismus
	Cushingsyndrom
	Hyperthyreose
	Hyperparathyroidismus
	Hyperprolaktinämie
	Diabetes mellitus I
Nutritiv bedingt	
Immobilisation	
Entzündliche Systemerkrankungen, M.Crohn	
chronische Polyarthrit	
Neoplasien des Knochenmarks	
Toxische Einwirkungen: Arzneimittelnebenwirkungen, Rauchen	
Renale Tubulopathie, Hyperkalzurie	

Die primäre Osteoporose beinhaltet drei Formen, die juvenile Osteoporose, die Typ I und die Typ II Osteoporose (GASSER R.W. 1998).

Osteoporose Typ I tritt vorwiegend bei Frauen zwischen dem 50.-70. Lebensjahr auf. Meist ist sie durch einen Östrogenmangel bei postmenopausalen Frauen bedingt. Sie beginnt früher als die Typ II Osteoporose (GASSER R.W. 1998).

Bei der Typ I Osteoporose ist vor allem der spongiöse Knochen vom Knochenverlust betroffen, dies führt zu einem erhöhten Risiko für Frakturen der Wirbelkörper und des distalen Radius (GASSER R.W. 1998). Aufgrund des Östrogenmangels kommt es zu einer erhöhten Aktivierung der Osteoklasten, dies führt zu einem verstärkten

Knochenabbau und damit zu einem erhöhten Verlust von Knochenmasse (LANE J.M. et al. 1996).

Die Typ II Osteoporose wird als senile Osteoporose bezeichnet. An ihr erkranken überwiegend Frauen und Männer jenseits des 70. Lebensjahres (GASSER R.W. 1998), wobei Frauen zweimal häufiger betroffen sind. Sie geht von den Osteoblasten aus (LANE J.M. et al. 1996).

Die Typ II Osteoporose ist mit einer verminderten Aufnahme von Kalzium, einem sekundären Hyperparathyroidismus und Veränderungen im Vitamin D-Stoffwechsel assoziiert (GENNARI C.; NUTI R. 1998).

Es kommt gleichermaßen zum Verlust von spongiösem und kompaktem Knochen (SMITH R. 1993). Vorwiegend treten Frakturen der Wirbelkörper, des proximalen Femurs und des Humerus auf (GASSER R.W. 1998).

Eine sekundäre Osteoporose liegt vor, wenn eine Erkrankung als Ursache für die verminderte Knochendichte bekannt ist (GASSER R.W. 1998).

Auslöser für eine sekundäre Osteoporose können verschiedene Erkrankungen sein. Zu diesen gehören Hyperthyreose, Hyperparathyreoidismus, Hypopituitarismus, Hypogonadismus oder Hypercortisolismus. Auch Erkrankungen, die mit einer gestörten Kollagensynthese einhergehen, zum Beispiel Osteogenesis imperfecta, können eine Osteoporose begünstigen (SMITH R. 1993).

Eine weitere Einteilungsmöglichkeit bezieht sich auf die Knochenbilanz. Es kann zwischen einer high turnover Osteoporose (hier zeigen die Osteoklasten eine erhöhte Aktivität, während die Osteoblasten eine normale Aktivität aufweisen) und einer low turnover Osteoporose (hier zeigen die Osteoblasten eine verminderte Aktivität bei normaler Aktivität der Osteoklasten) unterschieden werden (BARTL R. 2004).

2.1.9 Risikofaktoren für eine Osteoporose

Patienten, die an einem Schwund von Knochengewebe leiden, weisen häufig Risikofaktoren auf. Folgende Faktoren sind Risikofaktoren für die Manifestation einer Osteoporose:

- weibliches Geschlecht (wobei in geringerem Ausmaß auch Männer betroffen sind)
- kaukasische oder asiatische Rasse
- positive Familienanamnese
- niedriger BMI / Mangelernährung / Anorexia nervosa

- Nikotin- und Alkoholkonsum
- Östrogenmangel
- Immobilisation
- Medikamenteneinnahme, zum Beispiel Glucocorticoide
- Gastrektomie
- primärer Hyperparathyreoidismus
- Hyperthyreose
- Malignes Myelom

(CONSENSUS DEVELOPMENT CONFERENCE 1993).

2.1.10 Diagnostik

2.1.10.1 Anamnese

Die Anamnese sollte neben einer ausführlichen Erhebung der aktuellen Beschwerden auch die Vorerkrankungen des Patienten, die damit einhergehende Medikamenteneinnahme, sowie die Risikofaktoren, frühere Frakturen und deren Ursache und eine Familienanamnese beinhalten.

Bei der körperlichen Untersuchung sollte auf Veränderungen der Körperhaltung (zum Beispiel eine Kyphose) und des Körperbaus (zum Beispiel reduzierte Körpergröße, Hautfalten am Rücken auf Grund von Wirbelkörperfrakturen) geachtet werden (LANE N.E. 2006).

Patienten mit einer Osteoporose sind häufig klinisch beschwerdefrei (GRONHOLZ M. J. 2008). Es gibt verschiedene Fragebögen, die bei Osteoporosepatienten zur Erhebung des Frakturrisikos herangezogen werden. Ein Beispiel hierfür ist der Fracture Index, siehe Anhang (GRONHOLZ M. J. 2008).

Erreichen Patienten beim Fracture Index 4 oder mehr Punkte, sollte eine weitere Osteoporose-Diagnostik eingeleitet werden. Patienten, bei denen eine Knochendichtemessung durchgeführt wurde und die 6 oder mehr Punkte erreichen, sollten einer weitergehenden Untersuchung und einer Behandlung zugeführt werden (GRONHOLZ M. J. 2008).

2.1.10.2 Klinische Untersuchung

Mit Hilfe von Blutuntersuchungen können die Parameter, welche einen Einfluss auf den Knochenstoffwechsel haben, oder einen Hinweis auf einen vermehrten

Knochenaufbau beziehungsweise Knochenabbau geben, untersucht werden. So können Erkrankungen, die eine Osteoporose verursachen ausgeschlossen, beziehungsweise nachgewiesen werden. Folgende Blutwerte sollten untersucht werden: Serum Kalzium, Phosphor, alkalische Phosphatase, 24h-Kalzium im Urin, Kreatinin, Hydroxyproline, Kreatinin-Clearance, Schilddrüsenwerte (T_3 , T_4), Parathormon und 25-Hydroxyvitamin D (LANE J.M.; VIGORITA V.J. 1983).

Des Weiteren können die Marker des Knochenaufbaus und Knochenabbaus bestimmt werden. In der folgenden Tabelle werden die Marker des Knochenumbaus dargestellt.

Tabelle 2: Marker des Knochenumbaus (modifiziert nach LANE N.E. 2006)

Marker der Knochenbildung	
Serum:	Knochenspezifische Alkalische Phosphatase
	Osteocalcin
	Carboxyterminale Propeptid des Kollagen Typ I
	Aminoterninale Propeptid des Kollagen Typ I
Marker des Knochenabbaus	
Serum	Cross-linked C-telopeptide des Kollagen Typ I
	Tartrate-resistant saure Phosphatase
	N-Telopeptide der Kollagen Cross-Links
	C-Telopeptide der Kollagen Cross-Links
Urin	Hydroxyprolin
	Pyridinoline
	Deoxypyridinolie
	N-Telopeptide der Kollagen Cross-Links
	C-Telopeptide der Kollagen Cross-Links

2.1.10.3 Apparative Untersuchung

Die apparative Diagnostik verfügt über eine hohe Spezifität und eine niedrige Sensitivität. Aus diesem Grund wird das Screening postmenopausaler Frauen nicht empfohlen (WHO STUDY GROUP 1994).

Die National Osteoporosis Foundation empfiehlt die Messung der Knochendichte bei über 65 Jahre alten postmenopausalen Frauen, sowie für Frauen die jünger als 65

Jahre sind und Risikofaktoren aufweisen, die Frakturen begünstigen (GRONHOLZ M. J. 2008).

Die Knochendichte ist der einzige apparativ numerisch messbare Parameter für das Frakturrisiko (KANIS et al.2009).

Die Knochendichte eines Patienten wird in Relation zur Knochendichte einer Referenzgruppe gesetzt. Daraus ergibt sich die Standardabweichung. Wenn die Standardabweichung in Relation zu den Werten eines Kollektivs, das aus gesunden jungen Menschen besteht, gesehen wird, spricht man vom T-Score. (KANIS J.A. 2002).

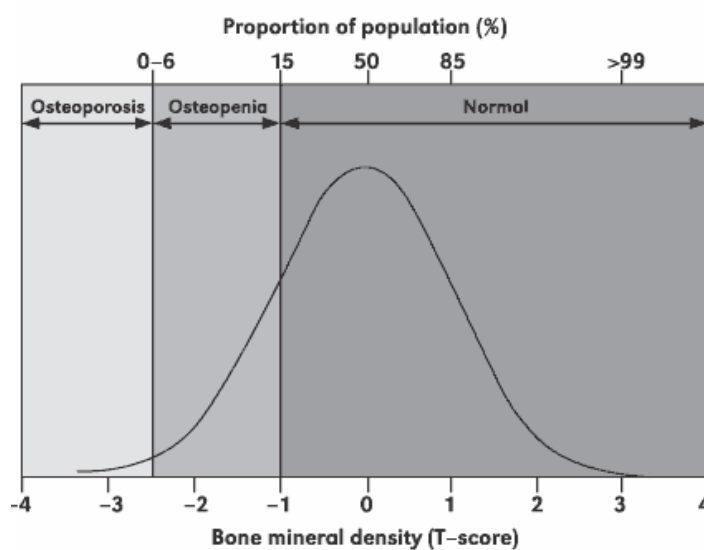


Abbildung 1: Aufteilung der Knochendichte bei gesunden 30-40 jährigen Frauen (aus: KANIS J.A. 2002)

Die Knochendichte wird zur Definition der Osteoporose herangezogen. Siehe Kapitel: 2.1.5 Definition der Osteoporose.

Die Messung der Knochendichte sollte im Zusammenhang mit den Risikofaktoren, die der Patient aufweist, gesehen werden. Daraus kann eine genauere Vorhersage für das Frakturrisiko des Patienten getroffen werden (KANIS J.A. 2002).

Es gibt verschiedene Möglichkeiten einer apparativen Diagnostik der Osteoporose. Zu den Methoden gehören das konventionelle Röntgen, Sonographie, DXA, SPA (Single photon absorptiometry), SXA (Single x-ray absorptiometry) und QCT (Quantitative computer tomography)

Mit Hilfe der Sonographie kann keine Osteoporose diagnostiziert werden, aber sie kann hilfreiche Hinweise bei der Abschätzung des individuellen Frakturrisikos geben (KANIS J.A. 2002).

Die konventionelle Radiologie ist eine günstige Methode zum Erkennen der Osteoporose. Sie hat jedoch nur eine geringe Sensitivität (KANIS J.A. 2002).

Eine empfehlenswerte Methode zur Messung der Knochendichte, ist die DXA (dual x-ray absorptiometry = Doppelenergie-Röntgenabsorptiometrie). Es ist die am häufigsten angewandte Methode der Knochendichtemessung (LANE J.M. et al. 1996), mit einer relativ geringen Strahlenbelastung für die Patienten (LANE N.E. 2006).

Die quantitative Computertomographie (QCT) ist die sensitivste Methode zur Messung der Knochendichte. Diese Methode ist nicht überall verfügbar, teuer und geht mit einer hohen Strahlenbelastung für die Patienten einher. Aus diesen Gründen wird sie nicht als Standarduntersuchung eingesetzt (LANE J.M. et al. 1996 und CONSENSUS DEVELOPMENT CONFERENCE 1993). Mit der QCT können schon geringe Veränderungen der Knochendichte gemessen werden. Die Messungen können zudem dreidimensional wiedergegeben werden. Auch kann zwischen dem spongiösen und kompakten Knochen unterschieden werden. Dies hat den Vorteil, dass Veränderungen im spongiösen Knochen früher erkannt werden (LANE N.E. 2006).

Eine weitere Möglichkeit der Diagnostik ist die Knochenbiopsie. Mit ihrer Hilfe kann die Qualität des Knochens untersucht werden. Die beste Methode hierfür ist die Biopsie von Tetracyclin-markiertem Knochen aus dem Becken. Anhand dieser Methode ist es möglich zwischen einer high-turnover, einer low-turnover Osteoporose, einem sekundären Hyperparathyroidismus, oder einer Osteomalazie zu unterscheiden (LANE J.M. et al. 1996).

2.1.11 Therapie

Die wichtigste Therapie der Osteoporose ist die Prävention, da bisher keine Möglichkeit existiert, verlorene Knochenmasse wieder vollständig aufzubauen (CONSENSUS DEVELOPMENT CONFERENCE 1993).

Es sollte auf eine ausreichende Kalziumaufnahme geachtet werden. Empfohlen werden 1500 mg/d für postmenopausale Frauen, 1000 mg/d für Erwachsene, Jugendliche sollten 1200 mg/d zu sich nehmen (CONSENSUS DEVELOPMENT CONFERENCE 1993).

Körperliche Aktivität ist sehr wichtig zur Aufrechterhaltung eines gesunden Knochens. In Phasen längerer Immobilisierung kommt es zum Verlust von Knochenmasse (HEANEY R.P. 1998).

Frauen, die sich nicht sportlich betätigen, erreichen eine geringere Peak bone mass als Frauen die regelmäßig sportlich aktiv sind (LANE J.M. et al. 1996).

Muskelaufbauender Kraftsport hat die stärkste präventive Wirkung (GRONHOLZ M. J. 2008).

Es sollte darauf geachtet werden, dass das Sturzrisiko für ältere Menschen so niedrig wie möglich gehalten wird. Erkrankungen, die die Sturzgefahr erhöhen (zum Beispiel Parkinson, Herzrhythmusstörungen, Alzheimer und andere), sollten möglichst effektiv behandelt werden. Medikamente, die das Sturzrisiko erhöhen, sollten nach Möglichkeit nicht eingesetzt werden (CONSENSUS DEVELOPMENT CONFERENCE 1993).

2.1.11.1 Medikamentöse Therapie

Zur Stärkung des Knochens werden verschiedene Medikamente eingesetzt.

Östrogene

Sie hemmen den Knochenabbau und haben einen positiven Einfluss auf den Kalziumhaushalt. Während der Menopause der Frau kommt es zu einem Absinken des Östrogenspiegels und dadurch zu einem vermehrten Knochenabbau. Um diesen zu minimieren, beziehungsweise im besten Fall zu verhindern, werden Östrogene eingesetzt (LANE J.M. et al. 1996). Durch die Östrogenmedikation wird der Verlust von Knochenmasse vermindert und das Auftreten von Frakturen reduziert (RAISZ L.G. 2005). Es sollte darauf geachtet werden, dass die Frauen regelmäßig gynäkologisch untersucht werden, da es unter einer Östrogentherapie zu einem Anstieg des Risikos für das Mammakarzinom und das Endometriumkarzinom kommt (LANE J.M. et al. 1996).

Calcitonin

Calcitonin wird von den C-Zellen der Schilddrüse gebildet. Es wird vermutet, dass Calcitonin einen hemmenden Effekt auf die Osteoklasten und einen stimulierenden Effekt auf die Osteoblasten hat (GENNARI C.; NUTI R. 1998).

Es hemmt den Knochenabbau vorwiegend im spongiösen Knochen und eingeschränkt auch im kompakten Knochen (LANE J.M. et al. 1996). Hinzu kommt eine analgesierende Komponente des Calcitonins (GENNARI C.; NUTI R. 1998).

Biphosphonate

Biphosphonate hemmen die Osteoklasten und dadurch den Knochenabbau. Durch die Aufnahme der Biphosphonate werden die Osteoklasten inaktiviert und gehen in die Apoptose über. Es wird vermutet, dass eine Dauereinnahme über mehrere Jahre auch zu einer Hemmung des Knochenaufbaus führt (RAISZ L.G. 2005).

Folsäure

Die Folsäure stimuliert die Proliferation von Osteoblasten und damit auch die Neubildung von Knochen. Durch den erhöhten Knochenaufbau kann ein Kalziummangel entstehen. Die Patienten sollten zusätzlich Vitamin D und Kalzium zu sich nehmen (LANE J.M. et al. 1996).

Vitamin D

Vitamin D stimuliert die Aufnahme von Kalzium und die Knochenneubildung. Siehe auch Kapitel 2.2 Vitamin D

Kalzium

Oft ist eine Osteoporose mit einer verminderten oralen Kalziumaufnahme vergesellschaftet. Laut der Consensus Development Conference von 1993 sollten prämenopausale Frauen 1000 mg/d zu sich nehmen (CONSENSUS DEVELOPMENT CONFERENCE 1993). Frauen in der Postmenopause haben einen höheren Kalziumbedarf, dieser liegt bei circa 1500 mg/d (LANE J.M.; VIGORITA V.J. 1983). Die Einnahme von Kalzium bewirkt eine Zunahme der Knochendichte, beziehungsweise reduziert den Verlust an Knochenmasse. Damit einhergehend wird auch das Risiko von Oberschenkelhalsfrakturen vermindert (GENNARI C.; NUTI R. 1998).

Die Kombination von Kalzium mit Vitamin D zeigt einen positiven Effekt auf den Knochenhaushalt. Es kommt zu einer Abnahme der Knochenresorption, einer Zunahme der Knochenmasse und der Abnahme von Frakturen. Ein sekundärer

Hyperparathyroidismus kann durch diese Medikation behandelt werden (RAISZ L.G. 2005).

Weitere Medikamente die einen positiven Einfluss auf den Knochenstoffwechsel haben sind das Parathormon und Strontium Ranelat. Beide fördern den Knochenaufbau und hemmen den Knochenabbau (REGINSTER J.-Y.; BURLET N. 2006).

2.2 Vitamin D

Vitamin D ist nach historischer Auffassung ein fettlösliches Vitamin, wobei es sich nach der Definition für Vitamine eigentlich um kein Vitamin handelt. Diese Definition besagt, dass Vitamine für den Körper essentielle Stoffe sind die er über die Nahrung aufnehmen muss, da er sie selbst nicht in ausreichenden Mengen herstellen kann. Der Körper synthetisiert Vitamin D zum größten Teil selber, nur wenn er nicht genügend Sonnenlicht erhält muss es über die Nahrung aufgenommen werden (NORMAN A.W. 1985).

Nur in wenigen Nahrungsmitteln befinden sich größere Mengen Vitamin D, die wichtigste natürliche Nahrungsquelle für Vitamin D stellen fettreiche Fische dar (Thunfisch, Lachs, Dorsch und Makrele).

In den USA werden viele Milchprodukte mit Vitamin D angereichert, dadurch ist dort die Vitamin D-Aufnahme höher (LIPS P. 2001).

2.2.1 Vitamin D-Synthese

Die Synthese vom Vitamin D ist von verschiedenen Faktoren abhängig. Zum Beispiel von der Jahreszeit, der Kleidung, der Sonnenlichtexposition und dem Alter des Menschen.

Die Synthese von Vitamin D erfolgt in mehreren Schritten. In der Haut wird die Vorstufe 7-Dehydrocholesterol gebildet. Dieses wird unter dem Einfluss von UV-B Licht (290-315 nm) in das Prävitamin D₃ photolysiert. Über eine thermisch induzierte Transformation kommt es zur Bildung des Vitamin D₃ (HOLICK M.F. 1999). Dieses wird über das Vitamin D bindende Protein (DBP) zur Leber transportiert. In der Leber wird das Prävitamin durch das Enzym 25-Hydroxylase zum 25-Hydroxyvitamin D hydrolysiert. 25-Hydroxyvitamin D hat, von den verschiedenen Synthesestufen, die höchste Konzentration im Serum (LIPS P. 2001).

25-Hydroxyvitamin D wird über das DBP weiter zur Niere transportiert. Im proximalen Tubulus der Niere wird 25-Hydroxyvitamin D über das Enzym 25-Hydroxyvitamin D-1 α -Hydroxylase, welches sich in den Mitochondrien befindet, in den aktiven Metaboliten 1,25-Dihydroxyvitamin D umgewandelt (ST-ARNAUD R. 2008). Dieses Enzym steht unter der Kontrolle von Parathormon und Östrogen (CANIGGIA A. et al. 1987). Kalzium hat einen hemmenden Einfluss auf die Vitamin D-Synthese, während Parathormon einen stimulierenden Einfluss ausübt. Nur 1 % des 1,25-

Dihydroxyvitamin D liegt frei im Serum vor. Über 99 % sind an DBP oder Albumin gebunden. (LIPS P. 2001). Eine UV-Licht-Überexposition kann (Prä)-Vitamin D in Lumisterin oder Tachysterin und andere Sterine zersetzen, die überwiegend keine Vitamin D-Aktivität aufweisen, aus diesem Grund kommt es bei übermäßigem Sonnenlichteinfluss nicht zu einer Vitamin D-Intoxikation (BOUILLON R. et al. 1999).

2.2.2 Bestimmung des Vitamin D-Serumwertes

Zur Kontrolle des Vitamin D-Haushaltes eignet sich 25-Hydroxyvitamin D am besten. Es hat die höchste Konzentration im Serum und eine Halbwertszeit von circa 3 Wochen (LIPS P. 2001). 25-Hydroxyvitamin D hat eine niedrige Affinität zum Vitamin D-Rezeptor (100-1000mal schwächer als die aktive Form 1,25-Dihydroxyvitamin D) (BOUILLON R.; REID I.R. 2008).

Die Angabe über einen optimalen 25-Hydroxyvitamin D Level im Serum ist schwierig. Verschiedene Autoren geben unterschiedliche Werte für den optimalen Vitamin D-Serumwert an.

Laut Meunier sollte der untere Wert bei 50-80 nmol/l liegen, damit von einem ausreichend hohen Vitamin D-Spiegel ausgegangen werden kann (Meunier P.J. 2001). Vieth beschreibt einen anstrebenswerten 25-Hydroxyvitamin D-Wert von 70 nmol/l (VIETH R. 2001). Nach Holick sollte der ideale Wert für 25-Hydroxyvitamin D zwischen 30-60 ng/ml liegen (HOLICK M.F. 2006).

Der optimale Serumwert, der für einen gesunden Knochen benötigt wird, sollte zwischen 50-80 nmol/l liegen (DAWSON-HUGHES B. et al. 2005).

Ab einem Vitamin D-Wert von unter 20 ng/ml spricht man von einem Vitamin D-Mangel (HOLICK M.F. 2007b).

In der folgenden Tabelle werden verschiedene Werte für das 25-Hydroxyvitamin D und ihre Auswirkung angegeben.

Tabelle 3: Auswirkungen verschiedener 25-Hydroxyvitamin D-Spiegel (modifiziert nach GRANT W.B.; HOLICK M.F. 2005)

25(OH)D Level (ng/ml)	Auswirkung
< 20	Mangel
20-32	insuffizienter Spiegel
32-100	ausreichender Spiegel
54-90	normal, in sonnigen Ländern

2.2.3 Aufgaben des Vitamin D

Die wichtigste Funktion des Vitamin D ist die Regulation des Kalzium- und Phosphathaushaltes. Es fördert die Kalzium- und Phosphatresorption aus dem Darm, die Rückresorption von Kalzium und Phosphat aus der Niere und die Knochenmineralisation (NORMAN, A.W. 1985). Vitamin D bindet im Darm an den Vitamin D-Rezeptor (VDR), durch diese Bindung werden Gene aktiviert, welche die Bildung von Kalzium- und Phosphatkanälen fördern (LIPS P. 2006). Bei einem Mangel an Vitamin D werden nur 10-15 % des Kalzium und Phosphat, welches mit der Nahrung aufgenommen wurde, resorbiert (HOLICK M.F. 2007a).

Wenn die orale Kalziumzufuhr den Bedarf des Körpers nicht mehr deckt, aktivieren Parathormon und 1,25-Dihydroxyvitamin D die monozytischen Stammzellen im Knochenmark, die sich zu reifen Osteoklasten weiterentwickeln und durch den Knochenabbau den Serum Kalziumspiegel erhöhen (HOLICK M.F. 1999).

Vitamin D hat einen hemmenden Effekt auf die Parathormonsynthese (RAISZ, LG. 2005). Der Parathormonspiegel verhält sich spiegelbildlich zum Vitamin D-Wert (LAMBERG-ALLARDE C.J.E.; VILJAKAINEN H.T. 2008).

Aber nicht nur im Knochenhaushalt spielt Vitamin D eine wichtige Rolle. Es wurde auch in anderen Geweben, die keinen Einfluss auf den Kalziumhaushalt haben, Vitamin D-Rezeptoren gefunden. So hat Vitamin D zum Beispiel einen Einfluss auf die Zelldifferenzierung, das Zellwachstum, die Immunmodulation, sowie auf andere Hormonsysteme (DUSSO A.S. et al. 2005 und LIPS P. 2001).

Vitamin D scheint darüber hinaus auch die Muskulatur zu stärken. Patienten mit einem Vitamin D-Mangel leiden häufiger an Muskelschwäche, damit steigt das Risiko für Stürze, welches wiederum ein erhöhtes Risiko für Frakturen nach sich zieht (LIPS P. 2001).

2.2.4 Ursachen eines Vitamin D-Mangels

Weltweit leiden ungefähr eine Milliarde Menschen an einem Vitamin D-Mangel (HOLICK M.F. 2007a). Bis zu 60 % älterer Menschen und 70-100 % der Bewohner von Altenheimen haben erniedrigte 25-Hydroxyvitamin D-Plasmaspiegel und damit einhergehend oft erhöhte Werte der alkalischen Serumphosphatase und des Parathormons (RINGE J.D. 1999).

Eine wichtige Ursache für einen Vitamin D-Mangel ist eine unzureichende Sonnenbestrahlung der Haut. Insbesondere bei älteren, immobilisierten Patienten,

die sich nur wenig oder gar nicht mehr außerhalb der Wohnung aufhalten können. Selbst wenn sich die Patienten im Freien aufhalten, jedoch vollständig bekleidet sind, erhält der Körper nicht genug ultraviolettes Licht für den ersten Syntheseschritt (HOLICK M.F. 1999). Dazu kommt es im Alter zu einer reduzierten Fähigkeit der kutanen Vitamin D-Synthese (MACLAUGHLIN J.; HOLICK M.F. 1985).

Vitamin D ist nur schwer löslich, aus diesem Grund muss es im Blut mit Hilfe des Vitamin D bindenden Proteins oder an Albumin gebunden transportiert werden. Beide werden in der Leber gebildet. Bei Erkrankungen der Leber kann es zu einem Mangel dieser Transporter kommen, dadurch kann das Vitamin D seine Wirkungsorte nicht erreichen (BIKLE D.D. 2008).

Wenn es zu Störungen des Stoffwechsels, zum Beispiel bei Leber- und Nierenerkrankungen, oder einem 1α -Hydroxylase Defizit kommt, kann dies einen Vitamin D-Mangel begünstigen. Auch eine Störung des enteralen Vitamin D-Rezeptors kann sich wie ein Vitamin D-Mangel äußern (RINGE J.D. 1999).

Obwohl in den meisten Nahrungsmitteln nur wenig Vitamin D enthalten ist, kann es bei einem Mangel von Vitamin D in der Nahrung zu einem Vitamin D-Defizit kommen. Um das mit der Nahrung zugeführte Vitamin D aufnehmen zu können, müssen verschiedene Organe regelrecht arbeiten. Dazu gehören der Darm, das Pankreas und die Leber. Bei Erkrankungen dieser Organe, wie zum Beispiel einer chronischen Pankreatitis oder einer chronischen Darmerkrankung, kann ein Vitamin D-Mangel auftreten (BIKLE D.D. 2008).

Menschen mit einer stark pigmentierten Haut sind gefährdeter an einem Vitamin D-Mangel zu erkranken, da sie die bis zu 6-fache Bestrahlung mit UVB Strahlen benötigen, um die gleiche Vitamin D-Menge wie Menschen mit einer leicht pigmentierten Haut zu bilden (VIETH R. 2001).

Weitere Risikogruppen sind Patienten mit Hauterkrankung, die eine direkte Sonnenbestrahlung meiden sollten, Patienten nach Gastrektomie und Patienten die an einer Laktoseintoleranz leiden (LIPS P. 2001).

2.2.5 Auswirkungen des Vitamin D-Mangels

Ein leichter Vitamin D-Mangel führt zu einer Abnahme der Kalziumresorption, dies hat eine negative Kalziumbilanz zur Folge. Ein Kalziummangel fördert die Produktion von Parathormon in den Nebenschilddrüsen und verursacht einen sekundären Hyperparathyreoidismus. Das Parathormon seinerseits mobilisiert Kalzium aus dem

Knochen, woraus ein gesteigerter Knochenabbau resultiert. Wenn der Knochenabbau über einen längeren Zeitraum anhält, kann es zur Ausbildung einer Osteopenie oder Osteoporose kommen (RINGE J.D. 1999).

Ein stark erniedrigter Vitamin D-Wert führt bei Kindern zu dem Krankheitsbild der Rachitis und bei Erwachsenen zur Osteomalazie. Bei diesen Krankheitsbildern ist die Mineralisation der Osteoide gestört (Scharla S. 2008).

Mehrere Studien haben gezeigt, dass es bei postmenopausalen Frauen einen Zusammenhang zwischen dem Vitamin D-Spiegel, dem Parathormonspiegel und der Knochendichte gibt (CRANNEY H. et al. 2007).

2.2.6 Therapeutische Möglichkeiten

Es gibt verschiedene Möglichkeiten einen Vitamin D-Mangel auszugleichen: UV-Bestrahlung, eine erhöhte Vitamin D-Zufuhr über die Nahrung oder eine orale/parenterale Vitamin D-Substitution (LIPS P. 2001).

Die Verabreichung von 400-800 IU/d kann einen Vitamin D-Mangel ausgleichen (GENNARI C. 2001). Nach Holick M.F. 2007a werden zur Behandlung eines Vitamin D-Mangels Dosen von 800-1000 IU/d empfohlen.

Eine adäquate Vitamin D-Zufuhr senkt den Parathormonspiegel im Serum, hebt die Knochendichte an und kann somit wahrscheinlich auch die Frakturrate senken (LIPS P. 2006).

Bei einer täglichen Einnahme von über 50000 IU Vitamin D pro Tag kann es zu einer Vitamin D-Intoxikation kommen. Diese äußert sich durch eine Hypercalcämie, Hyperphosphatämie und Hypercalciurie. Dies muss bei der Behandlung von Patienten mit Vitamin D beachtet werden (HOLICK M.F. 2007a und BIKLE DD. 1994).

2.3 Pankreas

2.3.1 Makroskopische Anatomie

Das Pankreas ist ein circa 14-20 cm langes, 60-120 g schweres, retroperitoneal gelegenes Organ. Es wird in drei Abschnitte, Caput, Corpus und Cauda eingeteilt. Der Corpus liegt in der Höhe des 1.-2. Lendenwirbelkörpers. Der Hauptausführungsgang (Ductus pancreaticus) vereinigt sich bei den meisten Menschen mit dem Ductus choledochus. Zusammen münden sie in der Papilla duodeni major im Duodenum. Über den Ductus pancreaticus werden die vom Pankreas produzierten Sekrete ins Duodenum geleitet (DRENCKHAHN D. 2008).

2.3.2 Aufgaben des Pankreas

Das Pankreas hat einen endokrinen und einen exokrinen Anteil. Über den endokrinen Anteil des Pankreas wird der Kohlenhydrat- und der Fettstoffwechsel reguliert (GOLDBERG D.M.; DURIE P.R. 1993).

1-2 % des Gewebes bilden den endokrinen Anteil - die Langerhans-Inseln - des Pankreas. Die Langerhans-Inseln bestehen aus vier endokrinen Zelltypen, die verschiedene Hormone produzieren. Die A-Zellen produzieren Glukagon, die B-Zellen Insulin, die D-Zellen Somatostatin und die PP-Zellen das pankreatische Polypeptid (WELSCH U. 2003b). Da der endokrine Anteil des Pankreas nicht Bestandteil der Untersuchung war, wird auf diesen im Weiteren nicht eingegangen.

Das exokrine Gewebe der Bauchspeicheldrüse produziert täglich 1,5-2 l Pankreassekret. Dieses Sekret besteht zu circa 95 % aus Wasser. Die funktionell wichtigen Bestandteile sind die von den Azinuszellen gebildeten Verdauungsenzyme und die in den kleinen Gängen gebildeten Bikarbonationen (DRENCKHAHN D. 2008).

Durch die Bikarbonationen ist das vom Pankreas gebildete Sekret alkalisch und hat einen pH-Wert von circa 8. Durch den hohen pH-Wert des Pankreassekretes wird die Salzsäure des Magens neutralisiert (LÖFFLER G.; MÖSSNER J. 2007).

In der folgenden Tabelle werden die vom Pankreas gebildeten Verdauungsenzyme dargestellt.

Tabelle 4: Verdauungsenzyme des Pankreas (modifiziert nach BECK I.T. 1973)

Proteolytische Enzyme

Endopeptidasen

Trypsin

Chymotrypsin

Elastase

Exopeptidasen

Carboxypeptidase A

Carboxypeptidase B

Lipolytischen Enzyme

Lipase

Cholesterolesterase

Phospholipase A

Amylolytischen Enzyme

α -Amylase

Weitere Enzyme

Ribonuklease

Desoxyribonuklease

Kollagenase

Aminopeptidase

Und andere

Die Proteasen werden zunächst als inaktive Form gebildet und erst im Duodenum durch Abspaltung einer Sequenz aktiviert. Dies verhindert eine Selbstverdauung des Organs (LÖFFLER G.; MÖSSNER J. 2007).

Die Enterokinase, die in der Duodenalschleimhaut gebildet wird, aktiviert Trypsinogen zu Trypsin, dieses Enzym aktiviert seinerseits die weiteren Proteasen (BECK I.T. 1973).

Die aktiven Formen der Proteasen sind die Endopeptidasen Trypsin, Chymotrypsin und Elastase, die Exopeptidasen Carboxypeptidase A und B. Sie sind für die Verdauung der Proteine verantwortlich (LÖFFLER G.; MÖSSNER J. 2007).

Die α -Amylase und die Lipasen werden als aktive Enzyme von den Azinuszellen gebildet. Die α -Amylase baut die Kohlenhydrate ab, während die Lipase für die Verdauung der Fette zuständig ist (GEKLE M. 2005).

Das exokrine Pankreas wird vor allem durch zwei Hormone reguliert. Die I-Zellen aus dem Duodenum und dem Jejunum bilden das Cholecystokinin. Dieses Hormon fördert die Freisetzung der Proteine aus den Azini. Das zweite wichtige Hormon ist Sekretin. Es wird in den S-Zellen im Duodenum und Jejunum gebildet und stimuliert die Flüssigkeits- und Bikarbonat-Sekretion in den Ausführungsgängen (GEKLE M. 2005).

2.3.3 Pankreaslipase

Lipide (Triacylglycerine, Cholesterin, fettlösliche Vitamine A, D, E, K) weisen eine geringe Wasserlöslichkeit auf. Damit sie vom Darm resorbiert werden können, müssen sie zum Teil aufgespalten und emulgiert werden. 15 % der Lipide werden schon im Magen durch die Magenlipase abgebaut. Der größte Anteil des Abbaus findet im Duodenum durch die Pankreaslipase statt.

Die Triacylglycerine sind Träger für die fettlöslichen Vitamine A, D, E und K (GEKLE M. 2005).

Die Pankreaslipase ist eine Triacylglycerin-spezifische Lipase. Sie ist für die Fettverdauung essentiell. Sie besteht aus zwei Domänen, das aktive Zentrum liegt in der N-terminalen Domäne. Es enthält das für die Esterspaltung essentielle Serin. Die C-terminale Domäne enthält die Colipase, die für die Aktivierung der Pankreaslipase benötigt wird. Über dem aktiven Zentrum der Pankreaslipase liegt ein Deckel. Dieser wird mit Hilfe der Colipase geöffnet, wenn diese Kontakt mit der Oberfläche von Phospholipiden oder Gallensäure hat. Über das aktive Zentrum werden die Triacylglycerine abgebaut. Die Abbauprodukte sind vor allem Monoacylglycerine, Fettsäuren, Glycerin und Diacylglycerine (LÖFFLER G.; MÖSSNER J. 2007).

Das Pankreas bildet noch andere lipidspaltende Enzyme. Zu diesen gehören die Cholestertolesterase und die Phospholipase A (BECK I.T. 1973).

Durch den Abbau der Lipide entsteht ein Gemisch aus Fettsäuren, Monoacylglycerinen und Cholesterin. Zusammen mit der Gallensäure bilden sich Mizellen, die auch fettlösliche Vitamine einschließen. So können die Lipide vom Darm resorbiert werden (LÖFFLER G.; MÖSSNER J. 2007).

Die Lipase ist das Enzym des Pankreas, welches bei der exokrinen Pankreasinsuffizienz als Erstes vermindert ist. Sie wird intraluminal schneller abgebaut und reagiert empfindlicher auf die Magensäure und die Denaturierung durch Proteine (LAYER P.; KELLER J. 1999).

2.3.4 Elastase

Die Elastase ist eine vom Pankreas gebildete Carboxyendopeptidase (DOMINICI R.; FRANZINI C. 2002). Es handelt sich um ein steroidbindendes Protein (STEIN J.; BRADEN B. 2003).

Im Pankreas wird zunächst die inaktive Vorstufe, die Proelastase gebildet. Diese wird im Duodenum durch Trypsin zur Elastase aktiviert (GEKLE M. 2005).

Die Pankreaselastase baut Proteine und als einzige Protease auch Elastin ab (BECK I.T. 1973).

Die Elastase ist sehr stabil. Sie passiert, vorwiegend an Gallensalzen gebunden, den Darm und wird während der Darmpassage kaum abgebaut. Im Stuhl ist, im Vergleich zum Pankreas-Duodenalsekret, die 5-6-fache Menge an Elastase enthalten (DOMINICI R.; FRANZINI C. 2002). Diese Anreicherung der Elastase im Stuhl entsteht aufgrund der fehlenden Spaltung während der Darmpassage (STEIN J.; BRADEN B. 2003). Die Elastase ist im Stuhl für ungefähr eine Woche stabil (DOMINICI R.; FRANZINI C. 2002).

2.3.5 Exokrine Pankreasinsuffizienz

Ursachen einer exokrinen Pankreasinsuffizienz können unterschiedlicher Natur sein. Die häufigste Ursache ist die chronische Pankreatitis. Aber auch eine akute Pankreatitis, ein Pankreaskarzinom oder eine chirurgische Intervention am Pankreas können eine exokrine Insuffizienz nach sich ziehen. Patienten mit einem Diabetes mellitus haben gehäuft auch eine verminderte Funktion des exokrinen Pankreas. Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes, wie die Zöliakie, der Morbus Crohn, die Colitis ulcerosa, können ebenfalls mit einer exokrinen Pankreasinsuffizienz assoziiert sein. Auch genetische Erkrankungen wie die zystische Fibrose können in einer exokrinen Insuffizienz münden (KELLER J. et al. 2009).

2.3.6 Chronische Pankreatitis

Im Folgenden wird auf die häufigste Ursache einer exokrinen Pankreasinsuffizienz eingegangen.

Die chronische Pankreatitis ist eine entzündliche Erkrankung des Pankreas. Es kommt typischerweise zu irreversiblen morphologischen Veränderungen des Gewebes. Die Patienten leiden häufig unter Schmerzen. Es kann ein permanenter Funktionsverlust des Pankreas auftreten (BABAK E.; WHITCOMB D.C. 2001).

Es gibt verschiedene Ursachen für eine chronische Pankreatitis. Sie kann idiopathisch auftreten oder mit einem erhöhten Alkoholkonsum assoziiert sein. Selten tritt sie im Zusammenhang mit einem Hyperparathyreoidismus auf, oder ist genetisch bedingt (KLÖPPEL G.; MAILLET B. 1993).

Der Alkoholkonsum alleine löst wahrscheinlich selten eine chronische Pankreatitis aus, andere, noch unbekannte Faktoren im Zusammenhang mit der Aufnahme von Alkohol spielen wahrscheinlich eine Rolle bei der Entwicklung einer chronischen Pankreatitis (BABAK E.; WHITCOMB D.C. 2001).

2.3.7 Klinik der Pankreasinsuffizienz

Fällt die Syntheseleistung des exokrinen Pankreas unter 5-10 % des gesunden Pankreas, äußert sich das unter anderem durch die Ausbildung einer Steatorrhoe, diese wiederum hat einen Gewichtsverlust zur Folge. Im weiteren Verlauf kann es zu einer Malabsorption von Proteinen und Kohlenhydraten kommen. Die Steatorrhoe entwickelt sich zuerst, da die Bildung der Lipase als erstes beeinträchtigt ist. Erst nach einem langen chronischen Verlauf sinkt die Ausschüttung der Amylase und der Proteasen. Ab einem Fettgehalt von >7 g im Stuhl (unter einer Diät, welche 100 g Fett pro Tag beinhaltet) spricht man von einer Steatorrhoe. Die Malabsorption des Fettes hat zur Folge, dass die fettlöslichen Vitamine (A, D, E und K) nicht ausreichend aufgenommen werden. Ein Vitamin D-Mangel hat eine Abnahme der Knochenmasse zur Folge, siehe Kapitel 2.2. Durch den Vitamin A-Mangel können Nachtblindheit und weitere Sehstörungen auftreten. Ein Mangel an den Vitaminen E und K kann neurologische Symptome und Koagulopathien hervorrufen (KELLER J. et al. 2009).

2.3.8 Diagnostik

Um eine Pankreasinsuffizienz zu diagnostizieren gibt es unterschiedliche Möglichkeiten. Im Blut können die Pankreasenzyme Lipase, Amylase und Trypsin bestimmt werden. Bei einer akuten Pankreatitis sind sie erhöht. Bei einer chronischen Pankreatitis werden die Azinuszellen sukzessive zerstört und es kommt zu einem Absinken dieser Enzyme im Blut (GOLDBERG D.M.; DURIE P.R. 1993). Der Stuhl kann auf seine Inhaltsstoffe, wie zum Beispiel den Fett- und Elastasegehalt, untersucht werden. Des Weiteren können bildgebende Verfahren angewendet werden. Es stehen verschiedene Tests zur Überprüfung der Funktion des exokrinen Pankreas zur Verfügung.

2.3.8.1 Tests zur Prüfung der exokrinen Pankreasfunktion

Es gibt unterschiedliche Möglichkeiten die Funktion des exokrinen Pankreas zu bestimmen. Man unterscheidet direkte und indirekte Tests:

Zu den direkten Tests gehören der Sekretin-Pankreozymin und der Sekretin-Coerulein-Test. Diese Tests haben die höchste Sensitivität und Spezifität beim Nachweis einer exokrinen Pankreasinsuffizienz. Es handelt sich um invasive Tests. Das Pankreas wird durch die Zuführung von exogenen Substanzen hormonell stimuliert. Das vom Pankreas produzierte Sekret wird dann aus dem Duodenum entnommen und quantitativ sowie qualitativ untersucht. Diese Funktionstests sind für die Patienten unangenehm, zudem teuer und aufwändig. Aus diesen Gründen werden sie für Routineuntersuchungen nicht eingesetzt.

Ein Beispiel für einen indirekten Test ist der Pankreolauryl-Test. Die Patienten erhalten eine Kapsel mit Fluroeszein-Dilaurat zusammen mit einem standardisierten Frühstück. In den folgenden 10 Stunden wird der Urin gesammelt und der Gehalt des Fluroeszein gemessen. Eine verminderte Ausscheidung spricht für eine Pankreasinsuffizienz (DOMINICI R.; FRANZINI C. 2002).

Der Stuhl kann auf seinen Fett- und den Enzymgehalt untersucht werden. Wenn der Stuhl, bei einer festgelegten Fettaufnahme, große Mengen unverdauter Fette und Proteine beinhaltet, spricht dies für eine chronische Pankreatitis (GOLDBERG D.M.; DURIE P.R. 1993).

Die Kontrolle der Elastase oder des Chymotrypsins im Stuhl sind nicht invasive Tests. Sie haben zwar eine geringere Sensitivität und Spezifität als die invasiven Untersuchungen, sind aber dafür weniger belastend. Aus diesem Grund werden sie

häufig genutzt. Die Untersuchung der Elastase-1 hat eine höhere Sensitivität und Spezifität als die Chymotrypsin-Untersuchung (PEZZILLI R. 2009).

Die Messung der Elastase im Stuhl hat in Fällen von moderater und schwerer exokriner Insuffizienz des Pankreas, eine hohe Sensitivität. Bei einer milden exokrinen Insuffizienz ist die Sensitivität niedriger (DOMINICI R.; FRANZINI C. 2002).

Ein weiterer möglicher Test ist der Atemtest. Der Patient nimmt mit radioaktivem ^{13}C markierte Triglyceride zu sich. In der Ausatemluft wird die Konzentration vom $^{13}\text{CO}_2$ gemessen. Ist die Konzentration erniedrigt, spricht das für eine verminderte Fettverdauung und damit einem Mangel an Pankreaslipase (GOLDBERG D.M.; DURIE P.R. 1993).

2.3.8.2 Bildgebende Diagnostik

Es gibt verschiedene Methoden, zur bildlichen Darstellung des Pankreas.

Die transabdominelle Sonographie ist eine nicht-invasive und wenig belastende apparative Untersuchungsmethode. Sie ist abhängig von der Erfahrung des Untersuchers und der Darstellungsmöglichkeit des Pankreas (GLASBRENNER B. et al. 2002).

Die Computertomographie ist eine weitere apparative Untersuchungsmethode. Sie hat eine gute Sensitivität für die Diagnostik der moderaten bis schweren chronischen Pankreatitis. Es können mit Hilfe der Computertomographie morphologische Veränderungen, zum Beispiel Kalzifikationen, Veränderungen des Parenchyms, der Pankreasgänge und Atrophien, die durch die chronische Pankreatitis hervorgerufen wurden, dargestellt werden. Des Weiteren können mit Hilfe der Computertomographie andere Erkrankungen ausgeschlossen werden (BABAK E.; WHITCOMB D.C. 2001). Die Computertomographie ist teurer als die Sonografie, aber weniger vom Untersucher abhängig (GLASBRENNER B. et al. 2002).

Eine weitere Untersuchungsmethode ist die Magnetresonanz-Pankreatographie (GLASBRENNER B. et al. 2002). Es handelt sich um ein nicht invasives Verfahren, ohne Strahlenbelastung und es wird kein Kontrastmittel benötigt.

Die endoskopische retrograde Pankreatographie ist der Goldstandard zur Untersuchung einer chronischen Pankreatitis. Es handelt sich um eine invasive Untersuchung, die eine spezielles Training des Untersuchers erfordert (GLASBRENNER B. et al. 2002).

Eine weitere invasive Untersuchungsmethode des Pankreas ist die endoskopische Sonographie (GLASBRENNER B. et al. 2002).

Während der endoskopischen Sonographie besteht die Möglichkeit, Pankreassaft und eine Gewebeprobe zur Histologiegewinnung zu entnehmen (BABAK E.; WHITCOMB D.C. 2001).

2.3.9 Therapie einer exokrinen Pankreasinsuffizienz

Die Behandlung der exokrinen Pankreasinsuffizienz sollte die Verabreichung von Pankreasenzymen und Medikamenten zur Reduktion von Magensäure, zum Beispiel Protonenpumpeninhibitoren, beinhalten (PEZZILLI R. 2009). Des Weiteren sollten die Patienten 4-5 kleine, kohlenhydratreiche, aber fett- und proteinarme Mahlzeiten zu sich nehmen (SIDHU S.; TANDON R.K. 1996).

3. Fragestellung

Schon länger ist in der Literatur bekannt, dass es einen Zusammenhang zwischen einer verminderten Knochendichte und einem Vitamin D-Mangel gibt. Dieser Mangel wird meist durch eine nicht ausreichende körpereigene Synthese des Vitamin D erklärt.

1979 fand die Arbeitsgruppe von Krawatz einen verminderten Vitamin D-Spiegel bei Patienten mit einer exokrinen Pankreasinsuffizienz. In verschiedenen anderen Arbeiten von Vogelsang et al. 1997, Haaber et al. 2000, Mann et al. 2001, Mann S.T. et al. 2003, Teichmann J. et al. 2007 und Mann et al. 2008 zeigte sich, dass Patienten, bei denen eine Erkrankung des exokrinen Pankreas bekannt ist, der Vitamin D-Spiegel - im Vergleich zu Kontrollgruppen - signifikant niedriger ist.

Diese Veröffentlichungen führten zu der Überlegung, dass bei Patienten mit einer verminderten Knochendichte und einem erniedrigten Vitamin D-Serumwert eine exokrine Pankreasinsuffizienz gehäuft auftritt.

Mit dieser Arbeit soll diese Überlegung untersucht werden.

Es wurde folgende Fragestellung untersucht:

Wie ist die exokrine Pankreasfunktion von Osteoporose-Patienten mit einem Vitamin D-Wert von $< 20 \text{ ng/ml}$?

Als Nullhypothese wurde davon ausgegangen, dass ein Zusammenhang zwischen einem Vitamin D-Mangel, bei Patienten mit Osteoporose und der Funktion des exokrinen Pankreas besteht, dass damit bei diesem Patientenkollektiv gehäuft eine exokrine Pankreasinsuffizienz zu beobachten sein wird.

4. Material und Methode

4.1 Patientenkollektiv

Innerhalb eines Jahres wurde bei über 300 Patienten - in der Osteoporose-Sprechstunde von Prof. Stracke, in der Poliklinik der medizinischen Klinik III der Justus-Liebig-Universität - der Vitamin D-Wert bestimmt. Es fielen 93 Patienten, darunter 80 Frauen und 13 Männer, mit einem stark erniedrigten Vitamin D-Wert (< 20 ng/ml) auf. Das Alter des Kollektivs lag zwischen 42 bis 86 Jahren.

25 Patienten mussten wegen mangelnder Compliance oder nicht vollständiger Datensätze aus der Auswertung ausgeschlossen werden.

Von den 68 eingeschlossenen Patienten hatten 29 Patienten die Diagnose Osteoporose. 39 Patienten hatten keine manifeste Osteoporose.

4.2 Materialien

Von den 68 Patienten wurden Stuhl - und Blutproben untersucht.

4.3 Stuhluntersuchung

Die Patienten wurden gebeten, eine Stuhlprobe abzugeben. Sie sollten mit dem Spatel der zugesendeten Röhrchen von drei Stellen Proben entnehmen und diese in der Sprechstunde abgeben. Diese Proben wurden auf ihren Elastasegehalt untersucht. Die Patienten, welche einen erniedrigten Elastasegehalt im Stuhl von unter $200 \mu\text{g/g}$ aufwiesen, wurde ein Ernährungsplan (siehe Anhang) ausgehändigt, anhand dessen sie sich für drei Tage fettstandardisiert ernährten. Durch diesen Ernährungsplan nahmen die Patienten täglichen 100g Fett zu sich. Am dritten Tag sammelten sie ihren Stuhl für 24 Stunden. Der Stuhl wurde auf seinen Fettgehalt mit Hilfe des Nah-Infrarot-Reflektions-Analyse (NIRA) untersucht.

4.4 Labormethoden

4.4.1 Elastase

Zur Untersuchung der Elastase wurde der ELISA (enzyme-linked immuno sorbent assay)-Test, der Firma ScheBo® Biotech AG verwendet.

Die ELISA-Platte ist mit monoklonalen Antikörpern, die spezifisch auf die humane Elastase 1 reagieren, beschichtet.

Die in der Probe befindliche Elastase wird von den monoklonalen Antikörpern gebunden. Darauf folgt die Inkubation mit einem monoklonalen anti-Elastase-1-Biotin-Peroxidase-Streptavidin-Komplex. Diese Peroxidase oxidiert das Substrat ABTS (2, 2'-Azino-bis-(3-ethylbenzotiazolin-6-sulfonsäure)-Diammoniumsalz). Das oxidierte ABTS wird photometrisch gemessen.

Die genauen Schritte der Elastase Bestimmung sahen folgendermaßen aus.

Die Stuhlprobe wurde mit einem Waschpuffer verdünnt, dieses Gemisch wurde auf die ELISA-Platte aufgetragen und inkubiert für 30 Minuten. Nach der Inkubation wurde die ELISA-Platte dreimal gewaschen. Die Flüssigkeitsreste wurden vollständig entfernt. Im nächsten Schritt wurde der anti-Elastase-1-Biotin-Peroxidase-Streptavidin-Komplex auf die Elisa-Platte aufgebracht. Danach wurde sie für 15 Minuten im Dunkeln inkubiert.

In jede Vertiefung wurde 100 µl der gebrauchsfertigen Substratlösung zugegeben und danach für 15 Minuten unter Lichtabschluss - bei Raumtemperatur - gelagert.

Nach den 15 Minuten wurde 100 µl Stopplösung pro Vertiefung zugegeben. Die Absorptions-Messung erfolgte bei der Wellenlänge von 405 nm, in der Zeit von 5-30 Minuten nach Zugabe der Stopplösung.

4.4.2 Nah-Infrarot-Reflektions-Analyse (NIRA)

Zur Bestimmung des Fettgehaltes im Stuhl wurde eine NIRA (Nah-Infrarot-Reflektions-Analyse), mit Hilfe des Gerätes Fenir 8820 der Firma Stimotron, Wendelstein, durchgeführt.

Von dem gesammelten Stuhl wurden Proben in Petrischalen gefüllt. Diese wurden auf dem Fenster des Analysenfeldes positioniert. Die Selektionsfilter wurden automatisch nacheinander in den Lichtstrahl eingedreht, wobei die vom Boden der Probe reflektierte Energie vom Gerät registriert und vom Mikroprozessor ausgewertet wurden.

Die NIRA ermöglicht die quantitative Bestimmung des fäkalen Fettgehaltes. Es wird die Reflektionsstrahlung (im Infrarotbereich), die von der Probe ausgeht, gemessen. Diese ist von der einstrahlenden Wellenlänge und der chemischen Zusammensetzung der Probe abhängig. Verschiedene funktionelle Gruppen, zum Beispiel die Gruppen CH, NH und OH, weisen spezifische Absorptionsbanden im Infrarot-Reflektionsspektrum (700-2500 nm) auf. Das bedeutet, dass es in Bereichen, die für die funktionellen Gruppen typische sind, zu einer Absorption der Strahlung

kommt. Die Intensität der Reflektionsstrahlung ist von der Konzentration der jeweiligen funktionellen Gruppen in der Probe abhängig und proportional zu ihr.

4.5 Laborchemische Untersuchungen

Neben der Stuhluntersuchung wurde auch eine Untersuchung des Blutes durchgeführt. Diese laborchemischen Untersuchungen wurden im Zentrallabor der Justus-Liebig-Universität Gießen vorgenommen. Es wurden die in der Tabelle dargestellten 8 Laborparameter untersucht:

Tabelle 5: Übersicht der untersuchten Laborparameter

LABORPARAMETER	ZIEL
Albumin	Überprüfung der Lebersynthesefunktion
α_1 -Antitrypsin	Ausschluss eines α_1 -Antitrypsin-Mangels
Bilirubin	Ausschluss von Leber und Gallenwegserkrankungen
Cholinesterase	Überprüfung der Leberfunktion
C-reaktives Protein	Ausschluss einer akuten Entzündung
Gamma-Glutamyltranspeptidase	Überprüfung der Leber und Gallenwege
Glutamatpyruvattransaminase	Überprüfung der Leberfunktion
Lipase	Ausschluss einer Pankreatitis/ Pankreasinsuffizienz

4.6 Labormethoden der Blutuntersuchung

4.6.1 Albumin

Die Bestimmung des Albuminspiegels im Serum erfolgt mit Hilfe des Gerätes ADVIA 1800 Chemie System von Siemens. Es handelt sich um eine In-vitro-Diagnostik zur quantitativen Bestimmung von Albumin.

Um den Albumingehalt zu bestimmen wird zu dem zu untersuchenden Serum Bromokresolgrün-Lösung gegeben. Es kommt zur Bildung eines Albumin-

Bromokresol-grün-Komplexes. Dieser Komplex wird photometrisch bei 596 und 694 nm gemessen und dadurch der Albumingehalt bestimmt.

4.6.2 α_1 -Antitrypsin

Die α_1 -Antitrypsin Bestimmung erfolgte mit dem ADVIA 1800 Chemie System der Firma Siemens. Es handelt sich um eine In-vitro-Diagnostik zur quantitativen Bestimmung von α_1 -Antitrypsin.

Der zu untersuchenden Probe wird im ersten Schritt Polyethylenglykol und ein Puffer zugefügt und in einem zweiten Schritt Anti-(Human)- α_1 -Antitrypsin. Es kommt zur Bildung eines Antikörper-Antigen-Komplex, dieser Komplex verursacht eine Trübung. Über eine photometrische Messung, des absorbierten Lichts bei 340 nm, wird der α_1 -Antitrypsin-Gehalt gemessen.

4.6.3 Gesamt Bilirubin

Die Bestimmung des Bilirubins erfolgte mit Hilfe des ADVIA 1650 Chemie System von Siemens. Es handelt sich um eine In-vitro-Diagnostik zur quantitativen Bestimmung des Gesamt Bilirubin.

Zu der Probe wird Vanadat, Salz der Vanadinsäure, gegeben. Dies führt, bei einem pH-Wert von circa 2,9, zu einer Oxidation von Bilirubin zu Biliverdin. Durch diese Reaktion kommt es zur Trübung der Probe. Die verminderte optische Dichte kann photometrisch bei 451 und 545 nm gemessen werden. Sie ist proportional zur Gesamtbilirubin-Konzentration.

4.6.4 Cholinesterase

Die Bestimmung der Cholinesterase erfolgte ebenfalls mit Hilfe des ADVIA 1650 Chemie System von Siemens. Es handelt sich um eine In-vitro-Diagnostik zur quantitativen Bestimmung der Cholinesterase.

Zu der Probe wird Butyrylthiocholin gegeben. Die Cholinesterase katalysiert die Hydrolyse von Butyrylthiocholin zu Butyrat und Thiocholin. In einem zweiten Schritt wird 5,5'-Dithiobis (2-Nitrobenzoesäure) zu der Probe zugeführt. Thiocholin reduziert 5,5'-Dithiobis (2-Nitrobenzoesäure) zu 5-Thio-2-nitrobenzoat. Photometrisch wird die Absorptionszunahme bei 410 und 596 nm bestimmt. Diese ist proportional zur Cholinesteraseaktivität in der Probe.

4.6.5 C-reaktives Protein

Die Bestimmung des C-reaktiven Proteins wurde mittels des ADVIA Chemie System 1650 der Firma Siemens durchgeführt. Es handelt sich um eine In-vitro-Diagnostik des C-reaktiven Proteins.

Zu der zu untersuchenden Probe wird ein spezifisches Antiserum gegeben. Es kommt zur Bildung von Antigen-Antikörper-Komplexen. Diese Komplexe führen zu einem Niederschlag, der turbodimetrisch bei 340 nm und 694 nm gemessen wird. Anhand der Absorptionswerte wird die Konzentration des C-reaktiven Proteins ermittelt.

4.6.6 Glutamatpyruvattransaminase

Die Glutamatpyruvattransaminase wurde mit Hilfe des ADVIA Chemie System 1650 der Firma Siemens durchgeführt. Es handelt sich um eine In-vitro-Diagnostik zur quantitativen Bestimmung der Glutamatpyruvattransaminase.

Dem Blut wird Pyridoxal-5'-phosphat beigemischt. Dadurch kommt es zur Aktivierung der Glutamatpyruvattransaminase. In einem zweiten Schritt wird α -Ketoglutarat zugeführt. Es kommt zur Bildung von NADH. Die Konzentration des NADH wird photometrisch bei 340 nm gemessen. Die Abnahme der Absorption ist proportional zur Glutamatpyruvattransaminase - Aktivität.

4.6.7 Gamma-Glutamyltranspeptidase

Die Bestimmung der Gamma-Glutamyltranspeptidase wurde mit Hilfe des ADVIA Chemie-System 1650 der Firma Siemens durchgeführt. Es handelt sich um eine In-vitro-Diagnostik der Gamma-Glutamyltranspeptidase.

Zu der Probe wird Glycylglycerin und γ -Glutaryl-3-carboxy-4-nitroanilin gegeben. Die Gamma-Glutamyltranspeptidase katalysiert die Reaktion zu γ -Glutaryl-glycyl-glycin und 5-Amino-2-nitrobenzoat. Das 5-Amino-2-nitrobenzoat kann bei 405 nm photometrisch gemessen werden. Durch die Menge an 5-Amino-2-nitrobenzoat kann auf die Konzentration der Gamma-Glutamyltranspeptidase geschlossen werden.

4.6.8 Lipase

Die Lipasebestimmung wurde mit dem ADVIA 1650 von Siemens durchgeführt. Es handelt sich um einen In-vitro-Test der Lipase.

Zu der Probe wird 1,2-Dilauryl-rac-glycero-3-Glutarsäure-(6'-methylresorufin)-ester gegeben. Die Lipase spaltet dies in das 1,2-Dilauryl-rax-glycerin und das instabile Zwischenprodukt Glurasäure-(6-methylresorufin)-ester. In einer alkalischen Lösung zerfällt das Glurasäure-(6-methylresorufin)-ester spontan in Glutarsäure und Methylresorufin. Dieser spontane Zerfall kann spektrophotometrisch gemessen werden. Der gemessene Wert ist proportional zur Lipaseaktivität in der Probe.

4.7 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der Ergebnisse erfolgte in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe Medizinische Statistik (Leiter Dr. R.-H. Bödeker) am Institut für Medizinische Informatik (Kommissarischer Leiter Prof. Dr. T. Eikmann) der Justus-Liebig-Universität Gießen.

Zu den Berechnungen wurde das Statistikprogramm SPSS eingesetzt.

Zu Beginn der statistischen Auswertung wurde die deskriptive Darstellung der Parameter vorgenommen. Im weiteren Verlauf wurden die Korrelation zwischen dem Vitamin D-Wert, der Elastase und der Lipase berechnet.

Des Weiteren wurde die Verteilung der erniedrigten Elastasewerte in den Altersgruppen untersucht.

Als letzter Punkt der statistischen Auswertung wurde untersucht, ob der Elastasemangel gehäuft bei Patienten vorkommt, bei denen eine Knochendichte von $\leq -2,5$ SD gemessen wurde, oder ob kein Unterschied zu Patienten bestand, mit einer Knochendichte von $> -2,5$ SD.

5. ERGEBNISSE

Im ersten Teil dieses Kapitels werden die gesammelten Daten rein deskriptiv dargestellt. Die Daten werden mit Hilfe von Blockdiagrammen graphisch dargestellt. Mit Hilfe der Minimal- und Maximalwerte, dem Median und Mittelwert, der Standardabweichung und dem ersten und dritten Quantil ist eine statistisch korrekte Darstellung möglich.

Im zweiten Abschnitt wird die Korrelation zwischen dem Vitamin D-Wert und der Pankreaselastase und zwischen dem Vitamin D-Wert und der Lipase untersucht.

Der letzte Teil dieses Kapitels befasst sich mit der Verteilung der erniedrigten Elastasewerten in den verschiedenen Altersgruppen und bei den Patienten mit einer verminderten Knochendichte.

In der folgenden Tabelle wird ein Überblick über die gesammelten Daten gegeben. Da die Interpretation der Varianz und des 1. und 3. Quantils von der Verteilung der Parameter abhängig ist, wird auf diese erst bei der Beschreibung der einzelnen Parameter eingegangen.

Tabelle 6: Übersicht der statistischen Daten

	Mittelwert	Median	Maximum	Minimum
Albumin	43,76	44	48	37
Alpha-1-Antitrypsin	1,29	1,29	1,83	0,64
Bilirubin	0,66	0,6	1,4	0,3
C-reaktives Protein	3,307	1,5	20,8	0,4
Cholinesterase	8919,9	8581	12886	4180
Elastase	388,28	405	611	20
Gamma-Glutamyltranspeptidase	24,94	17	92	7
Glutamatpyruvattransaminase	24,67	24	68	11
Lipase	35,13	31	217	14
NIRA	3,89	4,43	6,07	1,5

5.1 Deskriptive Darstellung der Daten

5.1.1 Altersverteilung der Patienten

Das Patientenkollektiv, welches aus den 68 in die Untersuchung eingeschlossenen Patienten bestand, hatte eine Altersspannweite von 41 bis 85 Jahren. Der Median lag bei 70 Jahren.

Die Patienten wurden nach ihrem Alter in Gruppen eingeteilt. In der Gruppe der 40-49 jährigen befand sich 1 Patient. Die Gruppen der 50-59 jährigen und der 60-69 beinhaltete jeweils 16 Patienten. Die 70-79 jährigen Patienten waren mit 31 Patienten die größte Gruppe. Bei den 80-89 jährigen waren 4 Patienten vertreten.

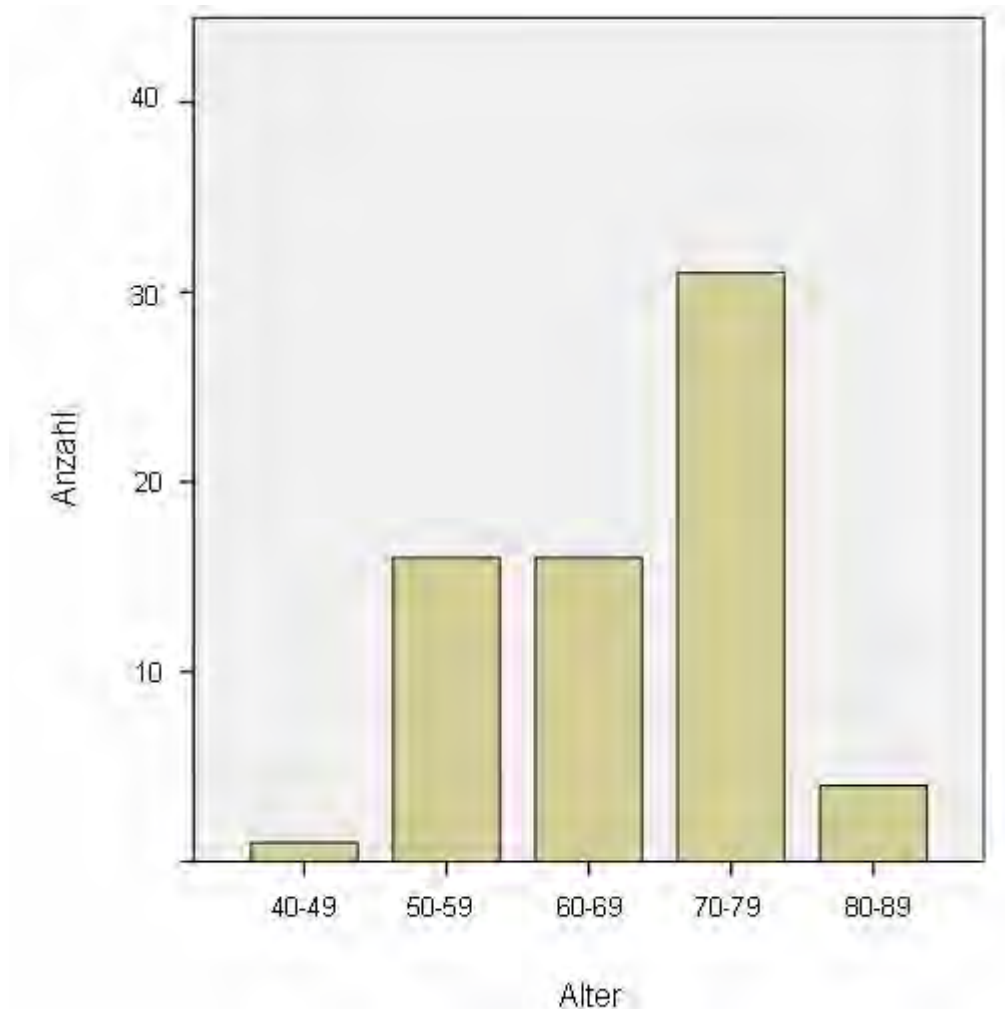


Abbildung 2: Darstellung der Altersverteilung

5.1.2 Darstellung der Laborwerte

5.1.2.1 Albumin im Serum

Die Spannweite der Albuminwerte reichte von 37-48 g/l. Der Mittelwert lag bei 44 mg/dl und der Median bei 43,79 mg/dl. Die Standardabweichung lag bei 2,53 mg/dl. Anhand der Werte konnte von einer Normalverteilung des Albumins ausgegangen werden.

Der Normbereich für Albumin liegt bei 35-55 g/l. Das untersuchte Patientenkollektiv zeigte nur Normwerte.

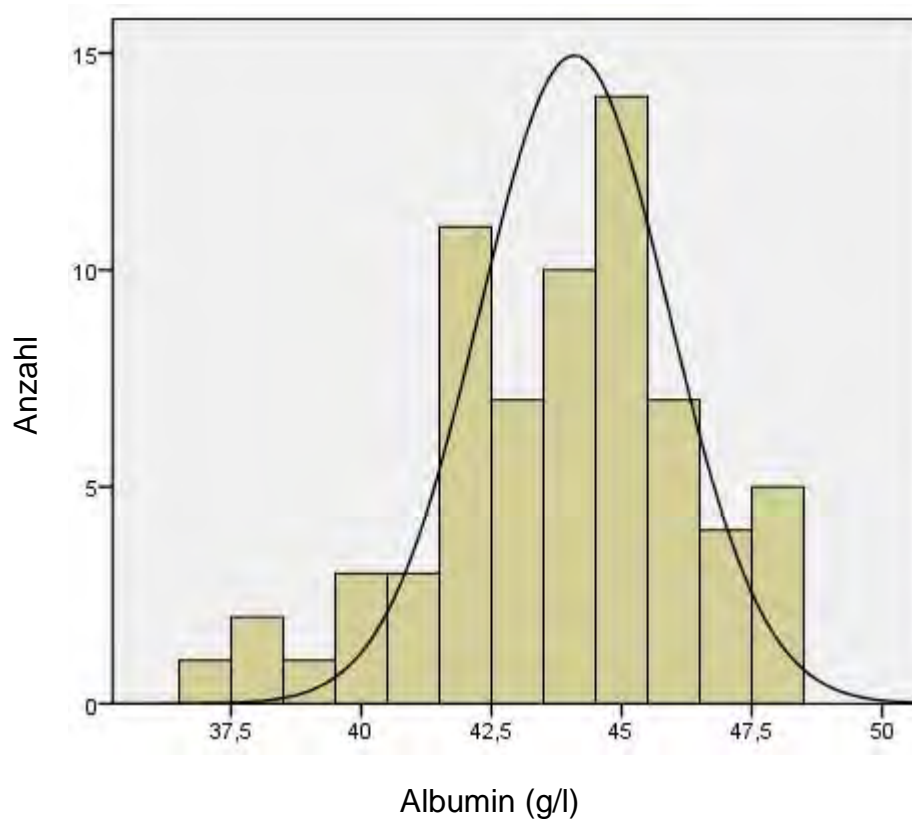


Abbildung 3: Verteilung des Albumins

5.1.2.2 Alpha-1-Antitrypsin im Serum

Die gemessenen Werte des Alpha-1-Antitrypsins reichten von 0,64 g/l bis 1,83 g/l. Der Median und der Mittelwert lagen beide bei 1,3 g/l. Die Standardabweichung lag bei 0,25 g/l.

Das Alpha-1-Antitrypsin zeigte in den gesammelten Daten eine Normalverteilung. Bei Gesunden liegen die Alpha-1-Antitrypsin-Werte zwischen 0,9-2 g/l. Vier Patienten wiesen ein leicht erniedrigtes Alpha-1-Antitrypsin auf.

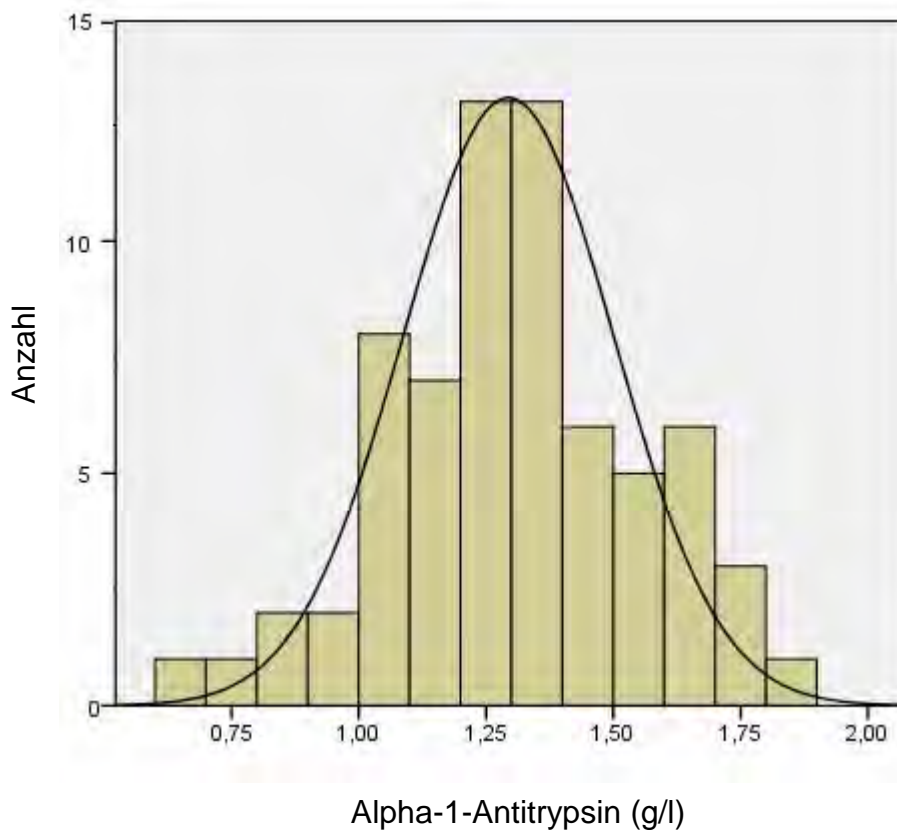


Abbildung 4: Verteilung des Alpha-1-Antitrypsins

5.1.2.3 Bilirubin im Serum

In dem untersuchten Kollektiv zeigten sich Werte von 0,3-1,4 mg/dl. Der Median lag bei 0,653 mg/dl und der Mittelwert bei 0,6 mg/dl. Die Standardabweichung betrug 0,25 mg/dl.

Das Bilirubin war normal verteilt.

Der Normwert liegt bei < 1 mg/dl. Es wurden bei 7 Patienten leicht erhöhte Werte gemessen.

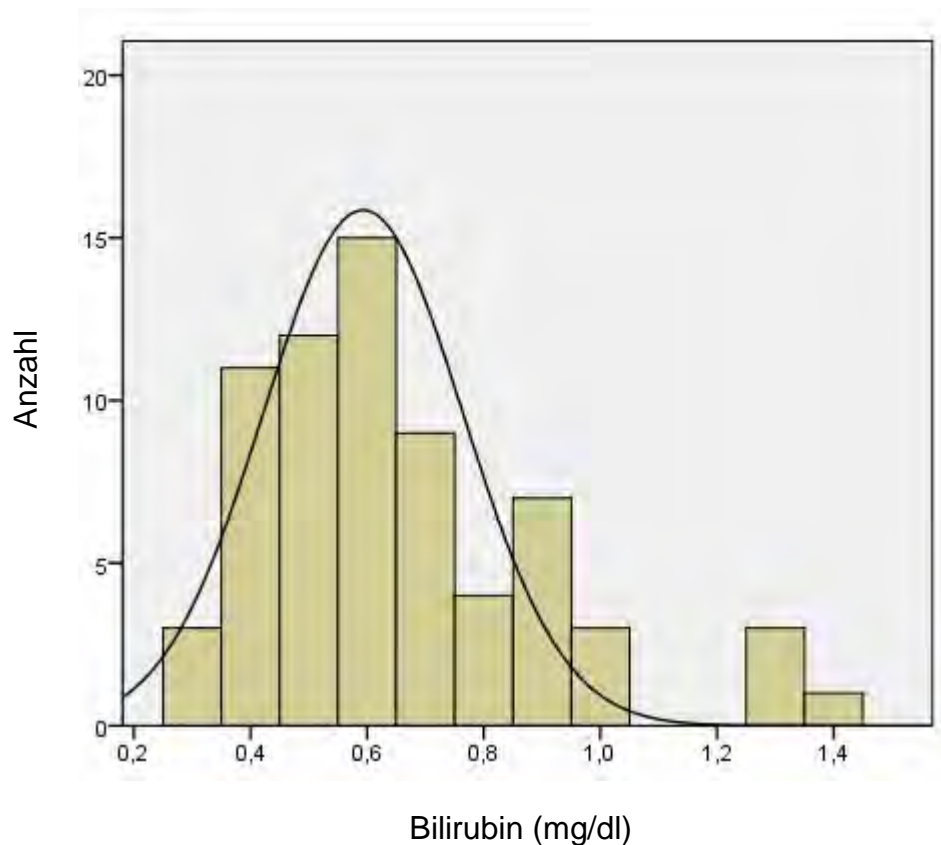


Abbildung 5: Verteilung des Bilirubins

5.1.2.4 Cholinesterase im Serum

Die Patienten zeigten Cholinesterase Werte von 4180-12886 U/l.

Der Median lag bei 8561 U/l und der Mittelwert bei 8891,13. 25 % Quartil: 7366; 75 % Quartil: 10483.

Die gesammelten Daten zeigten keine Normalverteilung der Cholinesterase.

Der Referenzwert liegt bei 4260-11250 U/l.

11 Patienten zeigten eine erhöhte Cholinesterase, bei einem Patienten war sie erniedrigt.

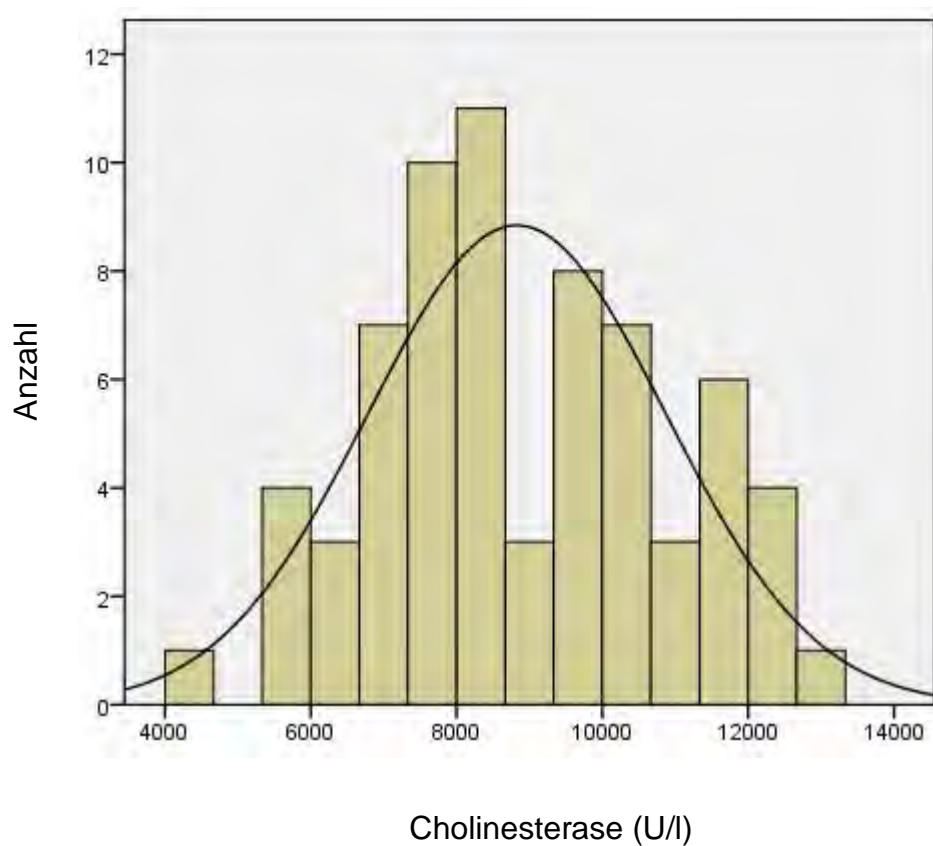


Abbildung 6: Verteilung der Cholinesterase

5.1.2.5 C-reaktives Protein im Serum

Es konnte Werte von $< 0,5$ mg/l-20,8 mg/l gemessen werden. Der Median lag bei 1,5 mg/l und der Mittelwert bei 3,28 mg/l. 25 % Quartil: 0,63; 75 % Quartil: 4,15.

Die gemessenen Werte zeigten keine Normalverteilung.

In dem Giessener Zentrallabor liegt der Normbereich bei bis zu 1 mg/l.

Von den 68 Patienten wiesen 39 einen CRP-Wert von > 1 mg/l auf.

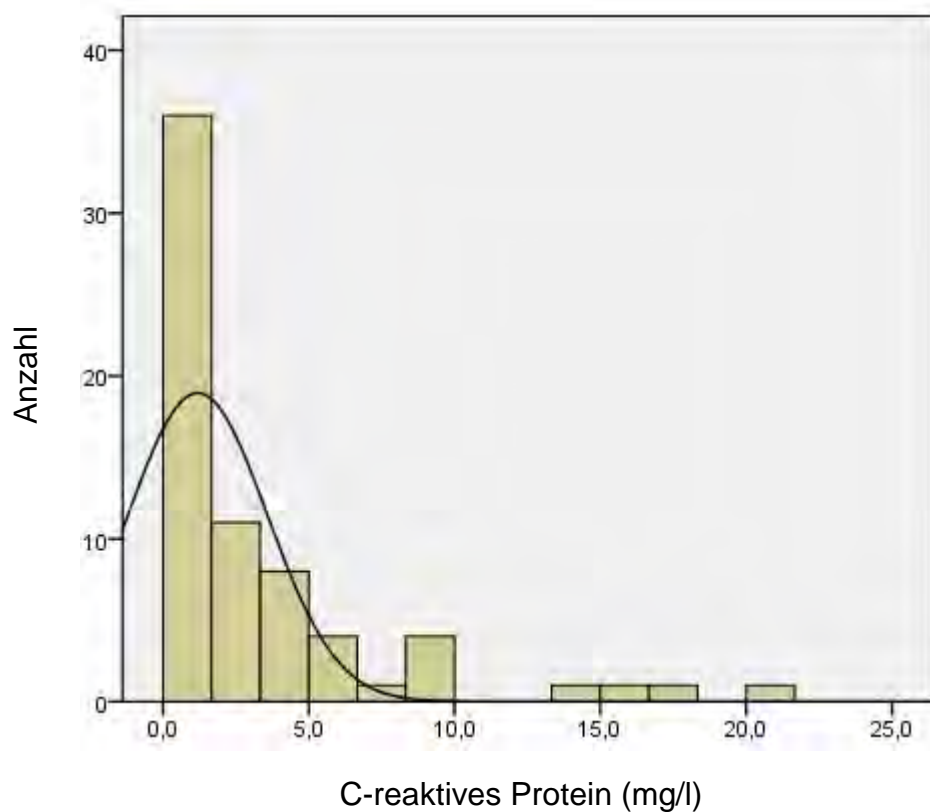


Abbildung 7: Verteilung des C-reaktiven Proteins

5.1.2.6 Gamma-Glutamyltranspeptidase im Serum

Die Spannweite der Gamma-Glutamyltranspeptidase reichte von 7- 92 U/l. Der Median lag bei 17 U/l und der Mittelwert bei 25 U/l. Das 25 % Quartil lag bei 13 U/l und das 75 % Quartil bei 31 U/l.

Die Gammglutamyltranspeptidase war in dem untersuchten Patientenkollektiv nicht normal verteilt.

Bei gesunden Individuen liegen die Referenzwerte bei 5- 39 U/l. 16 Patienten zeigten eine erhöhte Gamma-Glutamyltranspeptidase.

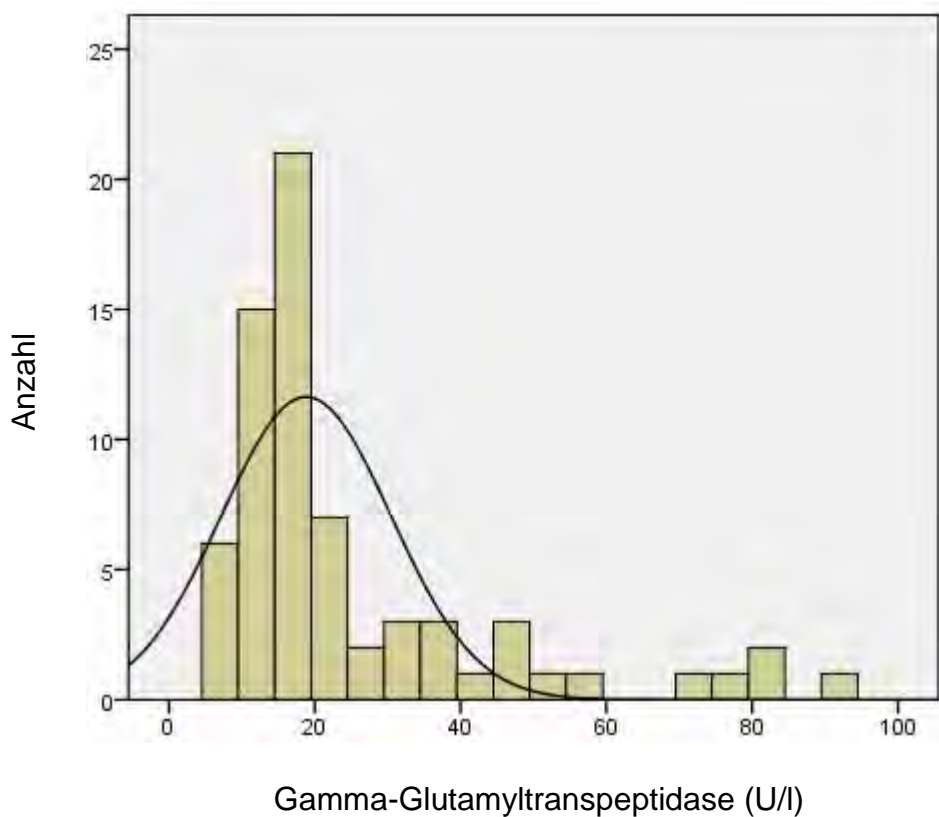


Abbildung 8: Verteilung der Gamma-Glutamyltranspeptidase

5.1.2.7 Glutamatpyruvattransaminase im Serum

Bei der Untersuchung des Patientenkollektives wurde eine Spannweite der Glutamatpyruvattransaminase von 11-68 U/l gemessen. Der Median lag bei 25 U/l und der Mittelwert bei 24 U/l. Die Standardabweichung der Glutamatpyruvattransaminase lag bei 8,8. Anhand der erhobenen Daten in diesem Kollektiv kann von einer Normalverteilung der Glutamatpyruvattransaminase ausgegangen werden.

Der Normwert liegt im Bereich von 10-35 U/l. Bei der Betrachtung der Werte der Patienten wiesen drei Patienten eine erhöhte Glutamatpyruvattransaminase auf.

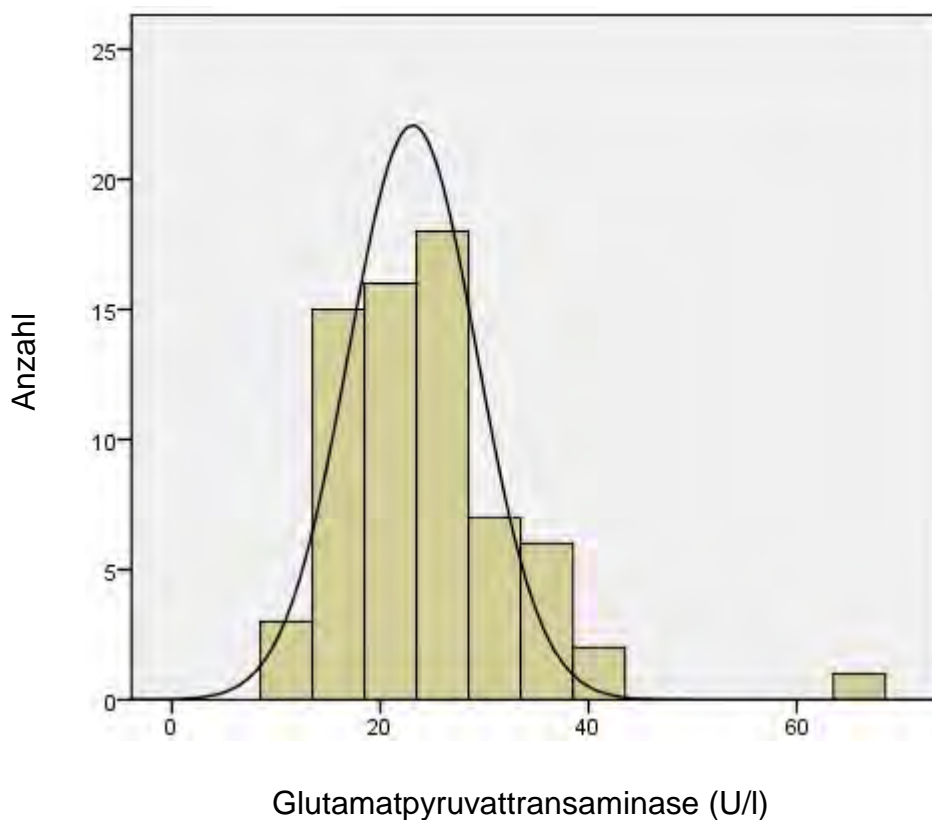


Abbildung 9: Verteilung der Glutamatpyruvattransaminase

5.1.2.8 Lipase im Serum

Das Patientenkollektiv zeigte Werte von 14-217 U/l. Der Median lag bei 31 U/l und der Mittelwert bei 35 U/l. 25 % Quartil: 25; 75 % Quartil: 37.

Die Lipase zeigte in dem untersuchten Kollektiv keine Normalverteilung

Der Normwert für die Lipase liegt bei < 60 U/l. Drei Patienten zeigten erhöhte Lipase Werte.

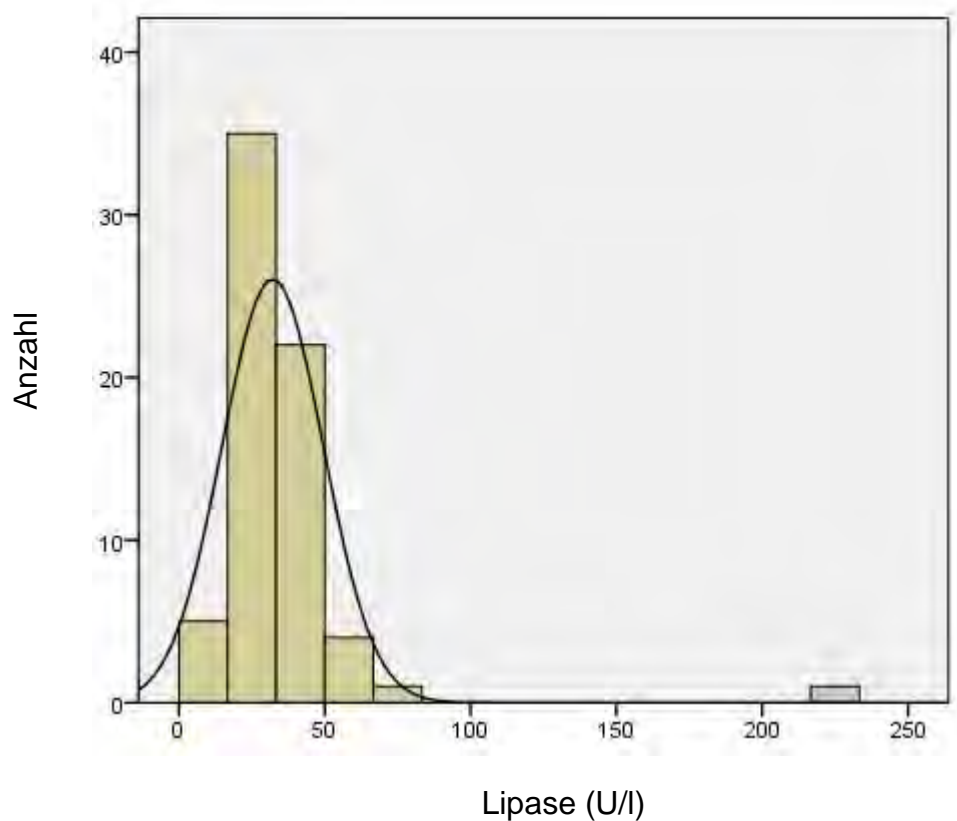


Abbildung 10: Verteilung der Lipase

5.1.2.9 Elastase im Stuhl

Die Werte lagen zwischen 20-611 $\mu\text{g/g}$. Der Mittelwert betrug 388 $\mu\text{g/g}$ und der Median 404 $\mu\text{g/g}$. 25 % Quartil: 315; 75 % Quartil: 468.

Die gesammelten Daten zeigten keine Normalverteilung.

Gesunde Menschen zeigen Werte von $> 200 \mu\text{g/g}$.

Bei 7 Patienten konnte ein Elastase Wert $< 200 \mu\text{g/g}$ im Stuhl festgestellt werden. Bei den anderen Patienten zeigte sich ein normaler Elastasegehalt von $> 200 \mu\text{g/g}$.

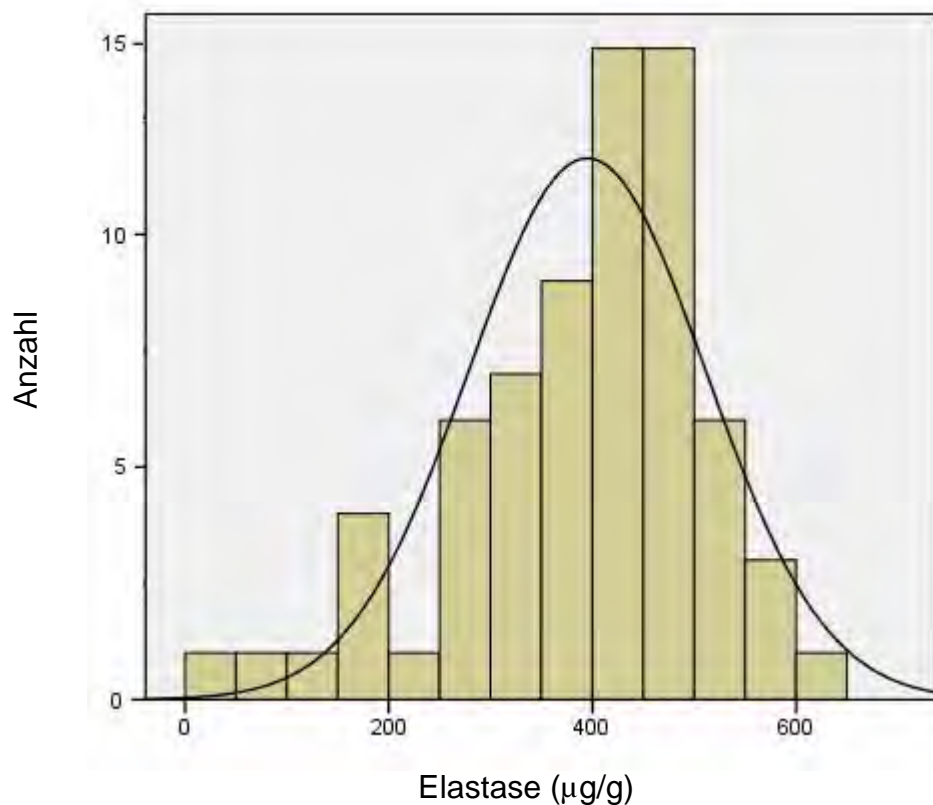


Abbildung 11: Verteilung der Elastase

5.1.2.10 NIRA – Fettgehalt des Stuhls

Bei 5 der 68 Patienten wurde der Fettgehalt im Stuhl bestimmt. Die Patienten hatten 1,5-6,07 g Fett/24h im Stuhl. Der Median lag bei 4,43 und der Mittelwert bei 3,89 g Fett/24 h. 25 % Quartil: 2,2; 75 % Quartil: 5,31.

Der Normwert liegt bei < 7 g Fett/24h.

Anhand der Parameter konnte von keiner Normalverteilung des Fettgehaltes im Stuhl ausgegangen werden.

Da es sich um eine so geringe Zahl an gemessenen Parametern handelt, wurde in Absprache mit dem Statistiker beschlossen, diese nicht mit Hilfe einer Graphik darzustellen.

Die gemessenen Daten werden in der folgenden Tabelle dargestellt.

Tabelle 7: Werte der Nah-Infrarot-Reflektions-Analyse

Gemessene Werte	Häufigkeit
1-2 g	1
2-3 g	1
3-4 g	0
4-5 g	2
5-6 g	0
6-7 g	1

5.2 Korrelationen

Alle erhobenen Parameter wurden auf eine mögliche Korrelation untersucht. Dabei konnten keine signifikanten Zusammenhänge nachgewiesen werden.

Im Weiteren wird näher auf die Korrelation zwischen dem Vitamin D-Wert und der Elastase sowie zwischen dem Vitamin D-Wert und der Lipase eingegangen.

5.2.1 Korrelation zwischen Vitamin D und Elastase

Die Untersuchung des direkten Zusammenhangs zwischen den Vitamin D-Werten und der Elastase ergab keine Korrelation ($p = 0,793$; $r = 0,32$).

In der unten gezeigten Graphik wird die Korrelation der beiden Parameter dargestellt.

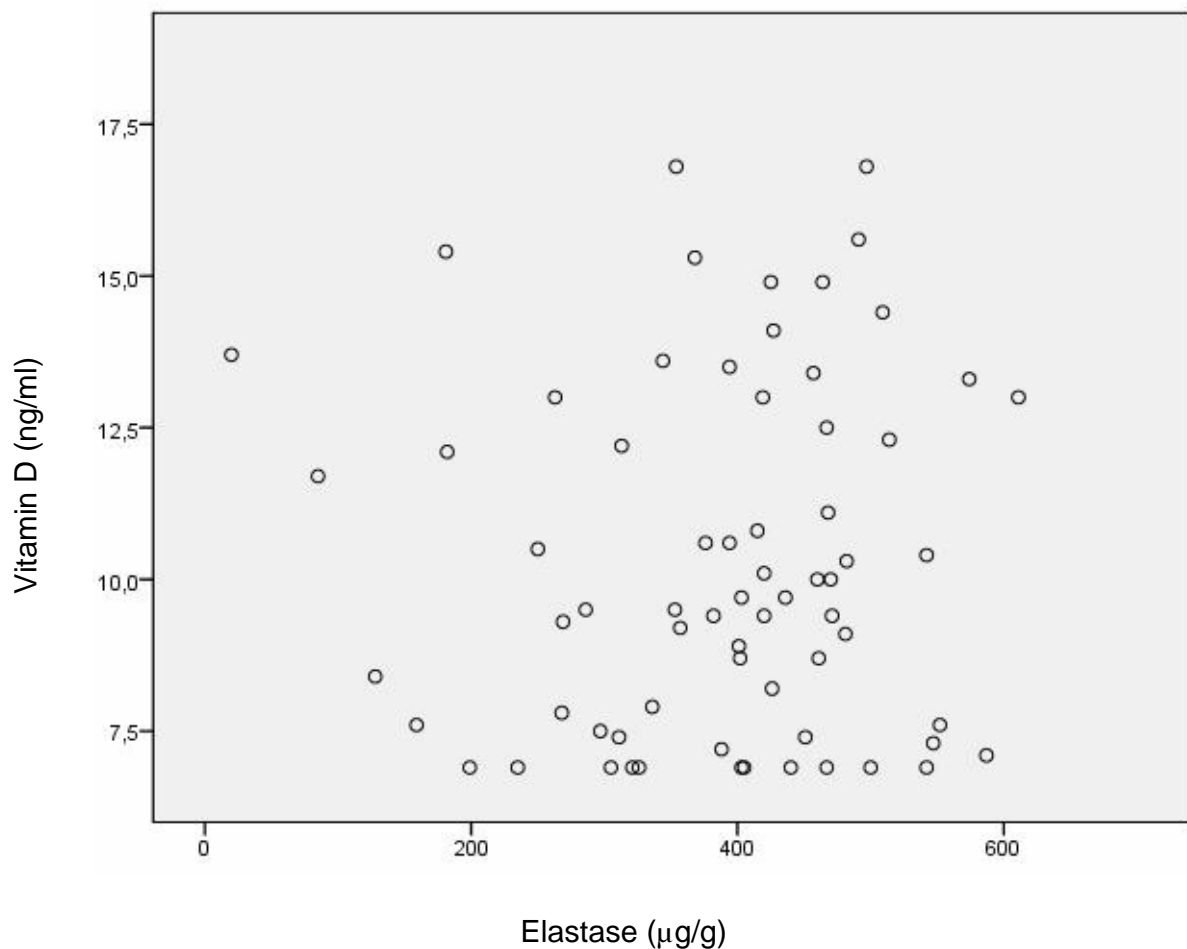


Abbildung 12: Korrelation zwischen Vitamin D und Elastase

5.2.2 Korrelation zwischen Vitamin D und Lipase

Die Untersuchung des direkten Zusammenhangs zwischen den Vitamin D-Werten und der Lipase ergab keine Korrelation ($p = 0,03$; $r = 0,361$).

In der unten gezeigten Abbildung wird die Korrelation der beiden Parameter graphisch dargestellt.

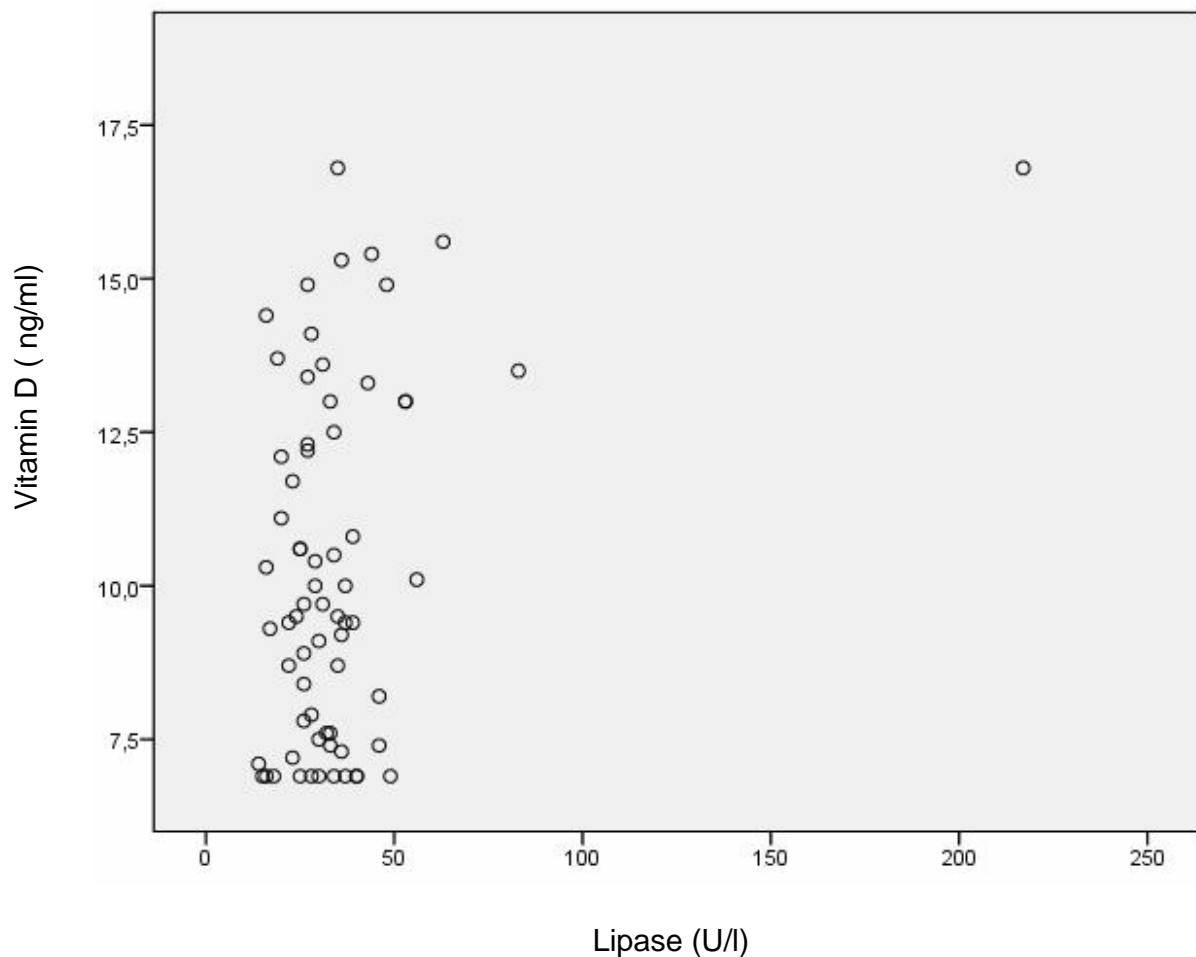


Abbildung 13: Korrelation zwischen Vitamin D und Lipase

Nur bei fünf der 68 Patienten bestand die Veranlassung den Fettgehalt im Stuhl mit Hilfe der NIRA zu bestimmen. Da es sich um eine so kleine Datenmenge handelt haben wir - in Absprache mit dem Statistiker - auf die Korrelationsberechnung zwischen dem Fettgehalt im Stuhl und dem Vitamin D-Wert verzichtet. Diese Berechnung ist aufgrund der geringen Anzahl an Daten nicht sinnvoll.

5.3 Verteilung des Elastasemangels in den Altersgruppen

Die Patienten wurden anhand ihres Alters in fünf Gruppen eingeteilt. Die erste Gruppe beinhaltet alle Patienten von 40-49 Jahren, die zweite die Patienten von 50-59 Jahren, die dritte Gruppe bestand aus den Patienten von 60-69 Jahren, die vierte aus den Patienten von 70-79 und die fünfte Gruppe aus den Patienten die zu dem Zeitpunkt der Untersuchung > 80 Jahre alt waren.

In einem zweiten Schritt wurde kontrolliert, ob in einer Gruppe der Elastasemangel gehäuft auftritt.

In der folgenden Tabelle werden die Gruppen und die Häufigkeit eines Elastasemangels dargestellt.

Tabelle 8: Häufigkeit eines erniedrigten Elastasewertes in den Altersgruppen

	1	2	3	4	5	Summe
Normwerte	1	14	15	28	3	61
Erniedrigte Elastasewerte	0	2 (12,5 %)	1 (6,25 %)	3 (9,68 %)	1 (25 %)	7
Summe	1	16	16	31	4	68

Anhand der Tabelle kann gezeigt werden, dass in den Altersgruppen die stärker vertreten sind keine Häufung eines Elastasemangels beobachtet wurde.

Die Gruppe der 40-49 jährigen bestand aus einem Patienten der einen Normwert aufwies. In der Gruppe der 50-59 jährigen waren 16 Patienten von denen 2 (12,5 %) einen Elastasemangel aufwiesen. Die dritte Gruppe hatte auch eine Größe von 16 Patienten. Ein Patient (6,25 %) wies einen Elastasemangel auf. Die größte Gruppe ist die Vierte, mit 31 Patienten. Von diesen wiesen 3 Patienten (9,68 %) einen Elastasemangel auf. Die letzte Gruppe war mit 3 Patienten klein. Ein Patient (25 %) wies einen Elastasemangel auf.

Mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests sollte der Erwartungswert für einen Elastasemangel in den verschiedenen Gruppen berechnet werden. Dieser Test ist bei Gruppen < 5 unzuverlässig. Da dies bei Gruppen der Fall war, wurde auf ihn, nach Absprache mit dem Statistiker, verzichtet.

5.4 Verteilung der Elastase unter Berücksichtigung der Knochendichte

Als abschließende statistische Untersuchung wurde der Elastasemangel bei den Patienten unter dem Gesichtspunkt der Knochendichte untersucht. Die Patienten wurden in zwei Gruppen eingeteilt. Eine Gruppe beinhaltet 29 Patienten mit einer gemessenen Knochendichte von $\leq -2,5$, dies entspricht der Diagnose Osteoporose. Die zweite Gruppe umfasste 39 Patienten, mit einer gemessenen Knochendichte von einer Standardabweichung $> -2,5$.

In der Gruppe der Osteoporosepatienten konnte bei 4 Patienten ein Elastasemangel gemessen werden. Dies sind 13,8 % der Patienten. In der zweiten Gruppe wiesen 3 Patienten einen Elastasemangel auf. Dies sind 7,7 % in dieser Patientengruppe.

In der folgenden Tabelle werden die Ergebnisse dargestellt.

Auch hier sollte der Erwartungswert für einen Elastasemangel in diesen Gruppen, mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests, berechnet werden. Da zwei Gruppen kleiner als fünf waren, wurde auch hier auf ihn - nach Absprache mit dem Statistiker - verzichtet.

Tabelle 9: Darstellung der Elastaseverteilung unter Berücksichtigung der Knochendichte

	$SD > -2,5$	$SD \leq -2,5$	Summe
Elastase $> 200 \mu\text{g/g}$	36	25	61
Elastase $< 200 \mu\text{g/g}$	3 (7,7%)	4 (13,8)	7
Summe	39	29	68

6. Diskussion

6.1 Diskussion der Methode

Für diese Arbeit wurden verschiedene Parameter des Blutserums und des Stuhls untersucht.

Folgende Serumparameter wurden untersucht: Glutamatpyruvattransaminase, Gamma-Glutamyltranspeptidase, Cholinesterase, Bilirubin, Alpha-1-Antitrypsin, Lipase, Albumin und das C-reaktive Protein. Diese Parameter wurden zum Ausschluss schwerwiegender Erkrankungen der Leber, der Galle und des Pankreas kontrolliert.

Im Stuhl wurde die Elastase bestimmt. Bei den Patienten, die einen Elastasewert von unter 200 µg/g aufwiesen, wurde in einem zweiten Schritt der Fettgehalt des Stuhls mit Hilfe der Nah-Infrarot-Reflektions-Analyse (NIRA) bestimmt.

Die untersuchten Kernparameter waren die fäkale Elastase und die Bestimmung des Fetts im Stuhl. Um diese Parameter auswerten zu können, sollten die möglichen Fehlerquellen bekannt sein.

Für die untersuchte Fragestellung war die Bestimmung der Elastase besonders wichtig. Die Elastase ist ein sehr stabiles vom Pankreas gebildetes Enzym, das während der Darmpassage kaum abgebaut wird (DOMINICI R.; FRANZINI C. 2002). Die Untersuchungsmethode der Elastase ist ein hoch sensativer und spezifischer Test zur Untersuchung der exokrinen Pankreasfunktion (TEICHMANN J. et al. 2007).

DOMINICI R.; FRANZINI C. 2002 sehen die Testung der Pankreaselastase als eine sensitive und spezifische, nicht-invasive und relativ günstige Methode zur Überprüfung der exokrinen Pankreasfunktion.

Bei der Elastasebestimmung sollte beachtet werden, dass die Sensitivität und Spezifität bei einer milden Pankreasinsuffizienz niedrig ist. (PEZZILLI R. 2009).

Bei einer mittelschweren bis schweren Pankreasinsuffizienz liegt die Sensitivität bei fast 100 % und die Spezifität bei ungefähr 93 %. Im Gegensatz dazu liegt die Spezifität bei einer leichten Pankreasinsuffizienz nur bei circa 60 % (STEIN J.; BRADEN B. 2003).

Falsch normale Testergebnisse können daher insbesondere bei einer milden exokrinen Pankreasinsuffizienz auftreten.

Falsch pathologische Testergebnisse treten bei einer Diarrhoe und nach einer Billroth-II-Operation auf (STEIN J.; BRADEN B. 2003). In unserem Kollektiv waren keine Patienten mit einer Billroth-II-Operation in der Anamnese, auch beklagte kein Patient das Auftreten von Diarrhoen.

Die Nah-Infrarot-Reflektions-Analyse (NIRA) wird zur Analyse des Stuhlfettgehaltes genutzt. Da das Pankreas eine hohe Reservefunktion hat, treten klinische Symptome wie eine Steatorrhoe, Malabsorption und Gewichtsverlust erst dann auf, wenn über 90 % des exokrinen Pankreasgewebes bereits zerstört sind. Eine Fettmalabsorption fällt meist durch den Ausfall der Lipase als erstes auf. Es kommt erst später zu einer Malabsorption der Proteine und Kohlenhydrate (KELLER J. et al. 2009).

Die Steathorroe wird mit Hilfe der Nah-Infrarot-Reflektions-Analyse (NIRA) gemessen. In Fällen einer milden oder moderaten Pankreatitis ist die Sensitivität und Spezifität erniedrigt, da in diesen Fällen meist noch keine Steatorrhoe auftritt (GLASBRENNER B. et al. 2002).

Die Nah-Infrarot-Reflektions-Analyse ist eine einfache und schnelle Methode zur Bestimmung des Fettgehaltes im Stuhl (NEUMEISTER V. et al. 1997).

Sie ist eine gute Alternative zu den konventionellen Methoden zur Bestimmung des fäkalen Fettgehaltes. Die Ergebnisse gleichen den Ergebnissen anderer Methoden. Das Gerät muss täglich kalibriert werden, denn nur hierdurch kann eine genaue Messung gewährleistet werden. Die Messergebnisse sind zudem von der Genauigkeit der Kalibrierung abhängig (STEIN J. et al. 1994).

Zur Rekrutierung der Patienten wurde der 25-Hydroxyvitamin D-Wert bestimmt. Ab einem Wert von unter 20 ng/ml geht man von einem Vitamin D-Mangel aus (LIPS P. 2001). Nach Holick 2006 sollte der Referenzwert zwischen 30-60 ng/ml liegen. Die Patienten, die einen Vitamin D-Wert von unter 20 ng/ml aufwiesen, wurden in die Untersuchung der Fragestellung aufgenommen.

In der Haut wird die Vorstufe des Vitamin D, das 7-Dehydrocholesterol gebildet. Dieses wird unter dem Einfluss von UV-B Licht (290 - 315 nm) in das Prävitamin D₃ photolysiert. Das 25-Hydroxyvitamin D entsteht erst nach der Hydroxylierung in der Leber (HOLICK M.F. 1999).

Der Vitamin D-Spiegel wird vor allem durch die körpereigene Produktion geregelt.

In der Arbeit von POSKITT et al. 1979 wurde der Vitamin D-Gehalt von 110 Kindern und 11 Erwachsenen untersucht. Dabei kam die Arbeitsgruppe zu dem Ergebnis, dass ein Mangel an Vitamin D vor allem auf eine mangelnde Sonnenbestrahlung der Haut zurückzuführen ist und nicht auf eine reduzierte orale Aufnahme. Selbst ein im Winter auftretender Vitamin D-Mangel hängt eher mit einer mangelnden Sonnenbestrahlung der Haut des vorhergegangenen Sommer zusammen, als mit einer reduzierten oralen Aufnahme während des Winters.

Auch HOLICK M.F. 1999 weist daraufhin, dass viele Menschen, die an einem Vitamin D-Mangel leiden, diesen aufgrund einer verminderten Sonnenexposition entwickeln. Dies ist gehäuft bei älteren Menschen der Fall, da sich diese seltener einer direkten Lichtexposition aussetzen.

Ein weiterer Grund für einen Vitamin D-Mangel bei älteren Menschen ist die Reduktion des ersten Syntheseschrittes in der alternden Haut (MACLAUGHLIN J.; HOLICK M.F. 1985).

Laut BIKLE D.D. 2008 kann auch durch eine verminderte intestinale Aufnahme des fettlöslichen Vitamins ein Mangel entstehen. Um fettlösliche Vitamine aus der Nahrung aufzunehmen, werden die Enzyme des exokrinen Pankreas benötigt (LÖFFLER G.; MÖSSNER J. 2007).

Laut DOMINICI R. und FRANZINI C. 2002 kann der durch die reduzierte Sonnenbestrahlung der Haut produzierte Vitamin D-Mangel nur schwer über die Nahrung ausgeglichen werden. Ein gesteigerter Vitamin D-Mangel kann auftreten, wenn die Resorption des fettlöslichen Vitamins zusätzlich gestört ist.

Nur wenige Nahrungsmittel beinhalten Vitamin D in größeren Mengen. Die wichtigste natürliche Nahrungsquelle für Vitamin D stellt fettreicher Fisch dar (Thunfisch, Lachs, Dorsch und Makrele) (LIPS P. 2001).

Die Messung des 25-Hydroxyvitamin D kann einen Vitamin D-Mangel aufdecken, jedoch keine Aussage darüber treffen, ob es sich um eine Malabsorption des Vitamin D handelt, oder ob es eine andere Ursache für den Mangel des Vitamin D gibt (LO C. W. et al. 1985).

Bei der Messung des 25-Hydroxyvitamin D wurde der saisonale Einfluss auf den Vitamin D-Haushalt nicht beachtet. Da die meisten Patienten im Winter mit einem erniedrigten Vitamin D-Wert auffielen, besteht durchaus die Möglichkeit, dass dieser vor allem durch die verminderte Sonnenbestrahlung und nicht durch eine verminderte orale Aufnahme, beziehungsweise einer reduzierten Resorption, entstand.

Eine weitere mögliche Ursache wäre eine Störung der Vitamin D-Synthese in der Leber oder Niere wobei in dem untersuchten Kollektiv kein Patient an einer schweren Erkrankung der Leber oder Niere litt.

Initial wurden 92 Patienten in diese Untersuchung eingeschlossen. Aufgrund von mangelnder Patientencompliance (Teilnahme an den Untersuchungen) und unvollständiger Labordaten konnten von 24 Patienten die Datensätze nicht verwendet werden.

Dadurch kam es zu der Diskrepanz zwischen den 92 erhobenen und 68 ausgewerteten Datensätzen.

Die Substitution von Vitamin D gehört zur Standardtherapie der Osteoporose. Es stellt sich die Frage, warum bei den Patienten, die Vitamin D oral zu sich nehmen, ein Vitamin D-Mangel auftritt. Die Ursache könnte eine mangelnde Compliance bei der Einnahme der Medikamente sein -dies ist leider nur schwer überprüfbar- oder durch eine mangelnde Resorption des Vitamin D erklärt werden.

6.2 Diskussion der Ergebnisse

In dem von uns untersuchten Patientenkollektiv fielen 7 Patienten mit einer fäkalen Elastase von unter 200 µg/g auf. Bei der Untersuchung des Fettgehaltes im Stuhl, mit Hilfe der NIRA, wurde bei keinem dieser Patienten ein erhöhter Fettgehalt von > 7 g Fett/24 h im Stuhl gemessen.

Ein erhöhter Fettgehalt des Stuhls ist ein Hinweis für eine schwerwiegende Einschränkung des exokrinen Pankreas.

Keiner der untersuchten Patienten zeigte eine stark ausgeprägte Fettmalabsorption. Es besteht die Möglichkeit, dass die Patienten sich nicht an den Ernährungsbogen hielten und aus diesem Grunde zu wenig Fett zu sich nahmen. Dieses ist leider schwer überprüfbar. Es wäre jedoch eine Erklärungsmöglichkeit für die unauffälligen NIRA-Werte.

Es ist bekannt, dass es bei einer Zerstörung von > 90 % des exokrinen Pankreas zu einer Malabsorption von Fett kommt und damit auch der fettlöslichen Vitamine. Bei einer milden Insuffizienz ist nicht ausgeschlossen, dass es zu einer leichten Malabsorption der fettlöslichen Vitamine kommt, die einen saisonal bedingten Vitamin D-Mangel verstärken könnte.

Mit Hilfe der Korrelationsanalyse sollte der Zusammenhang zwischen der fäkalen Elastase und dem erniedrigten Vitamin D im Serum dargestellt werden. In der durchgeführten Korrelationsanalyse konnte kein Zusammenhang ($p = 0,793$; $r = 0,32$) zwischen den gemessenen Parametern gezeigt werden.

Auch die Korrelationsanalyse für die Lipase und das Vitamin D zeigte keinen Zusammenhang ($p = 0,03$; $r = 0,361$).

Verschiedene Arbeitsgruppen, die den Zusammenhang zwischen der Elastase des Pankreas und einem Vitamin D-Mangel untersuchten, sahen einen Zusammenhang zwischen diesen Parametern, wobei sich die Untersuchungen meist auf Patienten mit einer chronischen Pankreatitis bezogen.

In der Arbeit von Thompson et al. aus dem Jahr 1966 fiel bei 3 Patienten mit einer (durch eine exokrine Pankreasinsuffizienz bedingten) Steatorrhoe, eine Malabsorption von radioaktiv markiertem Vitamin D auf. Einer dieser Patienten zeigte auch eine Osteomalazie, während bei den anderen der Knochen nicht verändert war.

Krawatt et al. 1979 haben herausgefunden, dass Patienten mit einer exokrinen Pankreasinsuffizienz nur 40 % eines radioaktiv markierten Vitamin D über den Darm absorbieren. Bei gesunden Individuen wurden jedoch 80-90 % des radioaktiv markierten Vitamin D über den Darm aufgenommen.

1997 untersuchte die Arbeitsgruppe Vogelsang et al. den 25-Hydroxyvitamin D-Spiegel nach oraler Substitution des Vitamins. Dabei zeigten 5 von 10 Patienten mit einer Pankreasinsuffizienz eine verlangsamte Resorption. Nach 24 Stunden zeigten 2 dieser 5 Patienten noch immer keine Normalisierung des Serumwertes.

Haaber A.B. et al. 2000 untersuchten die Knochendichte bei Patienten, die an einer Erkrankung des exokrinen Pankreas litten. 32 Patienten hatten eine chronische Pankreatitis, 26 Patienten litten an einer exokrinen Insuffizienz des Pankreas. Beide Gruppen zeigten verminderte Vitamin D-Werte und eine erniedrigte Knochendichte. Nach dieser Studie kommt es bei Patienten, die an einer chronischen Pankreatitis leiden, zu einem erhöhten Risiko für einen signifikanten Knochensubstanzverlust.

In der Arbeit von Teichmann J. et al. 2001 wurde bei 167 postmenopausalen Frauen, die radiologische Frakturen zeigten, der Elastasegehalt im Stuhl und der 25-Hydroxyvitamin D-Serumwert bestimmt. Es zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen dem erniedrigten 25-Hydroxyvitamin D-Spiegel und der erniedrigten fäkalen Elastase ($p < 0.01$). Die Arbeitsgruppe geht davon aus, dass eine Pankreaselastase von unter 200 $\mu\text{g/g}$ im Zusammenhang mit einem erniedrigten Vitamin D-Spiegel steht und dass eine reduzierte exokrine Pankreasfunktion ein wichtiger Risikofaktor für eine Fraktur sein könnte.

Mann et al. 2003 untersuchte den Vitamin D-Wert und die fäkale Elastase bei Patienten, die an einer chronischen Pankreatitis litten. Es wurden 42 Patienten mit einer chronischen Pankreatitis und 20 gesunde Probanden untersucht. Bei den Patienten mit einer chronischen Pankreatitis waren im Vergleich zur Kontrollgruppe sowohl die Elastase als auch der Vitamin D-Wert stark erniedrigt. Es zeigte sich, dass der Vitamin D-Wert und die fäkale Elastase signifikant miteinander korrelierten ($p < 0,01$). Zudem zeigte sich eine negative Korrelation zwischen der Knochendichte und der Schwere der chronischen Pankreatitis. Das bedeutet, je niedriger die Knochendichte, desto schwerer die chronische Pankreatitis. Auch zwischen der Ausprägung der chronischen Pankreatitis und dem Vitamin D-Wert zeigte sich eine negative Korrelation

In der Arbeit von Teichmann J. et al. von 2007 wurde untersucht, ob bei Patienten mit einer chronischen Pankreatitis ein Vitamin D-Mangel gehäuft auftritt. 53 prämenopausale Frauen mit einer chronischen Pankreatitis und 30 gesunde Frauen nahmen an dieser Studie teil. Es zeigte sich, dass bei den Patienten mit einer chronischen Pankreatitis ein statistisch signifikanter Zusammenhang ($p < 0,01$) zwischen der erniedrigten Elastase-1 und dem niedrigen Vitamin D-Wert - im Vergleich zu der Kontrollgruppe - bestand.

In der Arbeit von Teichmann et al. von 2008 wurden 240 Patientinnen mit einem Elastasemangel und 80 gesunde Frauen untersucht. Es zeigte sich, dass der Vitamin D-Wert und die Elastase im Stuhl miteinander korrelierten ($p = < 0,01$). Die beiden Werte waren, im Vergleich zu der gesunden Kontrollgruppe, sehr niedrig. Bei einem

Elastasewert von unter 200 µg/g waren die Vitamin D-Werte signifikant niedriger ($p = < 0,05$).

Mann et al. 2008 untersuchte die exokrine Pankreasfunktion bei Osteoporose-Patienten mit einer osteoporosebedingten Fraktur und den Zusammenhang mit einem reduzierten Vitamin D-Wert. Bei dem untersuchten Patientenkollektiv war keine chronische Pankreatitis bekannt. 167 Patienten wurden untersucht, 20 gesunde Personen dienten als Kontrollgruppe. Der Vitamin D-Wert war im Vergleich zu den gesunden Personen bis zu 60 % niedriger. Die Elastase im Stuhl war über 65 % niedriger als in der Kontrollgruppe. In der Korrelationsanalyse zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen den Vitamin D-Werten, dem Kalzium und dem Parathormon mit der Elastase im Stuhl ($p < 0,01$). Je niedriger die Elastase im Stuhl war, desto niedriger war der Vitamin D-Wert ($p < 0,01$).

Dujsikova et al. untersuchte 2008 das Auftreten von metabolischen Osteopathien bei Patienten mit einer chronischen Pankreatitis. Aufgrund des gehäuftten Vorkommens von metabolischen Osteopathien bei den untersuchten Patienten, äußerte die Arbeitsgruppe den Verdacht, dass es bei Patienten, die an einer chronischen Pankreatitis leiden, aufgrund einer Malabsorption von Vitamin D zum gehäuftten Auftreten von metabolischen Osteopathien kommt. Nach Dujsikova et al. kann nicht ausgeschlossen werden, dass Patienten mit einer leichten Pankreatitis aufgrund von Veränderungen der Darmflora einen Vitamin D-Mangel ausbilden. Die Patienten, bei denen eine Veränderung der Knochenmasse beobachtet wurde, zeigten signifikant niedrigere Werte des 25-Hydroxyvitamin D.

Laut dem Artikel von BIKLE D.D. 2008 ist bei Patienten mit einer Pankreasinsuffizienz und einer Steatorrhoe, der Mangel an Pankreasenzymen nicht so gravierend, dass es zu einem signifikanten Verlust von Vitamin D oder Kalzium kommt. Bei diesen Patienten soll es eher durch die Kombination mit anderen Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes zu einem Mangel an Vitamin D und Kalzium kommen.

Dies steht in einem Widerspruch zu den oben genannten Arbeiten von Teichmann J. et al. 2001, Mann et al. 2001, Mann S.T. et al. 2003, Teichmann J. et al. 2007 und Teichmann et al. 2008. Sie haben in ihren Arbeiten gezeigt, dass bei Patienten mit

einer chronischen Pankreasinsuffizienz gehäuft ein verminderter Vitamin D-Spiegel vorzufinden ist.

Es stellt sich die Frage, warum bei den vorgestellten Arbeiten signifikante Zusammenhänge zwischen der Elastase und dem Vitamin D-Wert gemessen wurden, aber in dieser Arbeit nicht.

Bei der Aufnahme der Patienten in diese Untersuchung wurde auf einen Vitamin D-Mangel geachtet, ohne die Funktion des Pankreas zu berücksichtigen. Insgesamt litten 7 der Patienten an einem erniedrigten Elastasewert. Die Anderen wiesen einen normalen Elastasegehalt auf.

Da die Messung der Elastase bei Patienten mit einer milden exokrinen Pankreasinsuffizienz nur eine geringe Sensitivität hat, besteht die Möglichkeit, dass in manchen Fällen ein falsch normaler Wert gemessen wurde.

Keiner der untersuchten Patienten hatte eine vorher bekannte Insuffizienz des exokrinen Pankreas. In den meisten Arbeiten war bekannt, dass die Patienten an einer Insuffizienz des exokrinen Pankreas litten und damit verbunden an einer Malabsorption.

Auch sollte bedacht werden, dass für die Aufnahme der Nahrungstriglyceride nicht nur die pankreatische Lipase benötigt wird, sondern dass es sich hier um ein Zusammenspiel verschiedener intestinaler Faktoren handelt. Es besteht die Möglichkeit, dass die Patienten eine Störung der Aufnahme der Nahrungstriglyceride an anderer Stelle aufweisen.

Die pankreatische Lipolyse, die hepatobiliäre Mizellenbildung, die jejunal-mukosale Resorptionsleistung und der mukosalen Reveresterung mit Chylomikronenbildung und ein lymphatischer Abtransport müssen regelrecht arbeiten, damit die Aufnahme der Nahrungstriglyceriden erfolgen kann (LEMBCKE B. et al. 1994).

Eventuell war das untersuchte Kollektiv zu klein, um einen signifikanten Zusammenhang aufzuweisen. Einige der oben erwähnten Untersuchungen hatten auch relativ kleine Patientengruppen zur Verfügung. Trotz der kleinen Kollektive zeigte sich bei diesen Untersuchungen ein Zusammenhang zwischen der eingeschränkten Pankreasfunktion und dem verringerten Vitamin D-Wert.

Die Arbeit von Dibble et al. 1984 zeigte ebenfalls keinen Zusammenhang zwischen der exokrinen Pankreasinsuffizienz und einem Vitamin D-Mangel. In dieser Arbeit wurden verschiedene intestinale Erkrankungen untersucht. Bei den Patienten, die nur an einer chronischen Pankreatitis litten, konnte kein signifikanter Zusammenhang

zwischen dem Vitamin D-Mangel und der Erkrankung des exokrinen Pankreas gezeigt werden. Die Patienten, die noch an anderen Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes litten, wie zum Beispiel Leberzirrhose, eine durch Bestrahlung bedingte Ileitis oder Gallensteine, zeigten ein erhöhtes Risiko für einen erniedrigten Vitamin D-Spiegel.

Eventuell kam es bei einigen der untersuchten Patienten zu einem Vitamin D-Mangel durch eine leichte Insuffizienz des exokrinen Pankreas. Der Nachweis einer milden Pankreasinsuffizienz mit Hilfe des Elastasetests hat eine niedrige Sensitivität und Spezifität. Es besteht also die Möglichkeit, dass bei manchen Patienten, die vielleicht an einer milden exokrinen Pankreasinsuffizienz leiden, diese nicht erfasst wurde. Häufig besteht bei einer milden Pankreasinsuffizienz noch keine Steatorrhoe, es könnte aber durch Veränderungen der Darmflora zu einer verminderten Resorption von Vitamin D kommen und dadurch eine metabolische Osteopathie ausgelöst werden (DUJSIKOVA H. et al. 2008). Dies wurde mit dieser Untersuchung nicht erfasst.

In der Arbeit von NAKAMURA T. et al. 1996, wurde die Konzentration der fettlöslichen Vitamine (A, E, D, K) im Blut von 12 Patienten mit einer chronischen Pankreatitis und 20 gesunden Probanden untersucht. 11 der Patienten, die an einer chronischen Pankreatitis litten, erhielten für einen Monat Pankreasenzyme. Nach diesem Monat wurde die Konzentration der fettlöslichen Vitamine ein zweites Mal kontrolliert. Beim Vergleich zwischen den Werten vor und nach der Einnahme der Pankreasenzyme wurde festgestellt, dass es bei diesem Kollektiv nur für das Vitamin E eine signifikante Korrelation zur fäkalen Fettausscheidung gab. Für die anderen Vitamine konnte kein Zusammenhang zwischen einem Vitaminmangel und der ungenügenden Fettresorption beobachtet werden.

Von den 29 Patienten mit einer gemessenen Knochendichte von $\leq - 2,5$ wiesen 4 (13,8 %) einen Elastasemangel auf. In der Gruppe der Patienten mit einer Knochendichte $> - 2,5$ zeigten 3 Patienten (7,7 %) einen Elastasemangel.

Der Anteil der Patienten mit einem Elastasemangel war in der Gruppe der Patienten mit einer Osteoporose leicht erhöht. Dies könnte ein Hinweis dafür sein, dass es bei Patienten mit einer Osteoporose ein Elastasemangel gehäuft auftritt.

Ein Erwartungswert konnte mit Hilfe des Chi-Quadrat Tests nicht berechnet werden, da der Stichprobenumfang zu klein war. Dieser sollte pro Feld mindestens 5 betragen. Aus diesem Grunde sollte bei einer weiteren Arbeit darauf geachtet werden, dass der Stichprobenumfang größer ist.

6.3 Ausblick

Bisher gibt es wenige Arbeiten, die sich mit einer exokrinen Pankreasinsuffizienz bei Patienten mit einer erniedrigten Knochendichte beschäftigen. Da die Menschen immer älter werden und die Häufigkeit der Osteoporose stetig steigt, sollte diese Erkrankung weiter erforscht werden.

Mit dieser Arbeit konnte nicht ausgeschlossen werden, dass bei manchen Patienten der Vitamin D-Mangel durch eine Erkrankung des exokrinen Pankreas verursacht wird.

Auch wenn in dieser Arbeit kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Vitamin D-Mangel und der Elastase bei Patienten mit einer erniedrigten Knochendichte gezeigt werden konnte, sollte der Zusammenhang dieser Parameter bei Osteoporosepatienten weiter untersucht werden.

Bei weiteren Untersuchungen sollte die Jahreszeit, in der die Untersuchung stattfindet, berücksichtigt werden. Eventuell sollte nur zu einer Jahreszeit der Vitamin D-Spiegel gemessen werden, damit die Daten besser miteinander vergleichbar sind.

Bei einer erneuten Studie des Zusammenhangs zwischen der exokrinen Pankreasfunktion und einem Vitamin D-Mangel bei Osteoporosepatienten sollte eine knochengesunde Kontrollgruppe, die eventuell auch einen Vitamin D-Mangel aufweist, herangezogen werden.

Mit dieser Arbeit sollte untersucht werden, ob bei Osteoporosepatienten mit einem Vitamin D-Mangel gehäuft eine exokrine Insuffizienz des Pankreas auftritt. Dazu wurde die fäkale Elastase bestimmt und in einem zweiten Schritt der Stuhlfettgehalt. In einer weiteren Untersuchung könnte der Fokus nur auf die fäkale Elastase gelegt werden. Wenn diese erniedrigt ist, könnte man diesen Patienten Pankreasenzyme substituieren und innerhalb eines definierten Zeitraumes den Vitamin D-Wert bestimmen. Dabei sollte gewährleistet sein, dass sich die Patienten während des

Zeitraumes der Untersuchung nach Möglichkeit nicht vermehrt im Freien aufhalten, damit es zu keiner Verfälschungen des Vitamin D-Wertes durch eine erhöhte Sonnenbestrahlung der Haut kommt. So könnte kontrolliert werden ob ein verminderter Elastasewert für einen Vitamin D-Mangel verantwortlich sein kann.

Eine Untersuchung zwischen dem Zusammenhang des Grades einer exokrinen Pankreasinsuffizienz und dem Vitamin D-Mangel könnte aufzeigen ab welchem Insuffizienzgrad ein Vitamin D-Mangel auftritt.

Die meisten Arbeiten gehen davon aus, dass der Vitamin D-Mangel bei einer schweren Pankreatitis im Zusammenhang mit einer Steatorrhoe auftritt. Eventuell kommt es jedoch schon vor dem Auftreten einer Steatorrhoe zu einer verminderten Resorption der fettlöslichen Vitamine. Und damit früher zu einem erhöhten Risiko für das Auftreten einer Osteoporose.

7. Zusammenfassung

7.1 Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit beinhaltet Untersuchungen der exokrinen Pankreasfunktion bei 68 Osteoporose- und Osteopeniepatienten, aus der Osteoporose-Sprechstunde von Prof. Stracke (aus der Poliklinik der medizinischen Klinik III der Justus-Liebig-Universität) mit einem Vitamin D-Mangel von < 20 ng/ml. Es wurden Werte von < 7 bis $16,8$ ng/ml gemessen. Ein besonderes Augenmerk wurde auf die Messung der fäkalen Pankreaselastase gelegt. Bei den Patienten, die eine erniedrigte Pankreaselastase aufwiesen, wurde der Fettgehalt des Stuhls mit der Nah-Infrarot-Reflektions-Analyse (NIRA) bestimmt. Im Serum wurden verschiedene Parameter (Glutamatpyruvattransaminase, Gamma-Glutamyltranspeptidase, Cholinesterase, Bilirubin, Alpha-1-Antitrypsin, Lipase, Albumin und das C-reaktive Protein) untersucht, um schwerwiegende Erkrankungen von Leber, Galle und Pankreas auszuschließen.

7 Patienten zeigten eine erniedrigte fäkale Elastase, von < 200 µg/g. Bei 5 Patienten wurde der Fettgehalt bestimmt. Dieser zeigte bei allen untersuchten Patienten einen normal Fettgehalt im Stuhl von < 7 g Fett/24h.

Bei der Korrelatinsbestimmung zwischen der fäkalen Elastase und den erniedrigten Vitamin D-Werten ließ sich keine signifikante Korrelation ($p = 0,793$; $r = 0,32$) nachweisen.

Auch zwischen der Lipase im Serum und den erniedrigten Vitamin D-Werten war keine signifikante Korrelation ($p = 0,03$; $r = 0,361$) erkennbar.

Die Patienten wurden in zwei Gruppen eingeteilt. Das Kriterium der Gruppeneinteilung war die Knochendichte. Eine Gruppe bestand aus den Patienten mit einer Knochendichte von $\leq - 2,5$, die zweite aus den Patienten mit einer Knochendichte von $> - 2,5$. Es wurde kontrolliert ob es in einer der beiden Gruppen zu einer Häufung des Elastasemangel kommt.

$13,8$ % (4 von 25) der Patienten mit einer Osteoporose zeigten einen Elastasemangel, in der anderen Gruppe hatten $7,7$ % (3 von 36) einen

Elastasemangel. Der Erwartungswert konnte, aufgrund der kleinen Gruppen, nicht berechnet werden.

Eine weitere Einteilung, die vorgenommen wurde bezog sich auf das Alter der Patienten. Auch hier sollte die Verteilung der Patienten mit einem Elastasemangel kontrolliert werden. Es zeigte sich eine gleichmäßige Verteilung über die verschiedenen Altersgruppen. Auch hier war die Berechnung des Erwartungswertes nicht möglich.

In verschiedenen Arbeiten, von Vogelsang et al. 1997, Haaber et al. 2000, Mann et al. 2001, Mann S.T. et al. 2003, Teichmann J. et al. 2007 und Mann et al. 2008, wurde eine signifikante Korrelation zwischen einem Vitamin D-Mangel und einer reduzierten Pankreasfunktion nachgewiesen. Dies konnte in dieser Arbeit nicht bestätigt werden. Es zeigte sich in dem untersuchten Patientenkollektiv kein Zusammenhang zwischen einem Vitamin D-Mangel und einer reduzierten Funktion des exokrinen Pankreas.

7.2 Summary

The presented research paper contains the examination of the exocrine pancreas activity from 68 patients with osteoporosis and osteopenia. The patients had a Vitamin D deficiency of < 20 ng/ml from an Osteoporosis doctor's consultation from Prof. Stracke from the Clinic for Outpatients of the Medical Clinic III (Poliklinik der medizinischen Klinik III), Justus-Liebig-Universität, Giessen, Germany. The Vitamin D values were from < 7 to 16.8 ng/ml. An exceptional observation was noticed from the faecal pancreatic elastase sampling. For patients with a lower pancreatic elastase result, the fat content of the faecal sample could be measured with Near Infrared Reflectance Analysis (NIRA). Various parameters (Glutamatpyruvattransaminase, Gamma-Glutamyltranspeptidase, Cholinesterase, Bilirubin, Alpha-1-Antitrypsin, Lipase, Albumin and the C - reactive protein) could be examined with the addition of serum, to rule out the possibility of serious infections of the liver, gall bladder or pancreas.

Seven patients showed a degraded faecal elastase, of < 200 $\mu\text{g/g}$. Five patients had their fat content determined. This showed for all examined patients a normal fat content in the stool sample of $< 7\text{g fat}/24\text{h}$.

A correlation determination between the faecal elastase and the degraded Vitamin D values did not show any significant correlations ($p = 0.793$; $r = 0.32$).

There were also no significant correlations recognised between the lipase in the serum and the degraded Vitamin D values ($p = 0.03$; $r = 0.361$).

The patients were split into two groups based on bone density. The members of the first group had a bone density of < -2.5 , and the second group had bone density's of < -2.5 . This was to determine if one of the two groups had higher occurrences of elastase deficiencies.

13.8% (4 from 25) of the patients with Osteoporosis also had an elastase deficiency, whereas 7.7% (3 von 36) patients in the second group showed an elastase deficiency. The expected value could not be calculated due to the small group sizes.

The groups could also be classified based on the age of the members to attempt to determine an age group more sensitive to an elastase deficiency. The occurrences of

deficiencies were evenly distributed, making it impossible to calculate an expected value.

Various research papers have shown a significant relationship between a Vitamin D deficiency and the reduced pancreatic function, such as Vogelsang et al. 1997, Haaber et al. 2000, Mann et al. 2001, Mann S.T. et al. 2003, Teichmann J. et al. 2007 and Mann et al. 2008. This was not able to be reconfirmed by this research paper. There was no correlation able to be established between a Vitamin D deficiency and the reduced function of the exocrine pancreas within the examined group of patients.

8. Literaturverzeichnis

BABAK E.; WHITCOMB D.C. (2001): Chronic Pancreatitis: Diagnosis Classification, and New Genetic Developments. *Gastroenterology*; 120; 682-707

BARTL R.; GRADINGER R. (2009): Aktuelle Diagnostik und Therapie der Osteoporose auf der Basis der "European Guidance 2008". *Der Orthopäde*; 38; 4; 365-380

BARTL R. (2004): Der Knochen – Eine ständige Baustelle In: Osteoporose Prävention – Diagnostik – Therapie. T. überarbeitete und erweiterte Auflage. Hrsg: Bartl R.; Thieme Verlag; Stuttgart; 6-12

BECK I.T. (1973): The role of pancreatic enzymes in digestion. *The American Journal of Clinical Nutrition*; 26; 311-325

BIKLE D.D. (1994): Role of vitamin D, its metabolites, and analogs in the management of osteoporosis. *Rheumatic Diseases Clinics North America*; 20; 3; 759-775

BIKLE D.D. (1994): Role of vitamin D, its metabolites, and analogs in the management of osteoporosis. *Rheumatic Diseases Clinics North America*; 20; 3; 759-775

BIKLE D.D. (2008): Osteoporosis in Gastrointestinal, Pancreatic, and Hepatic disease. In: Osteoporosis Third Edition, Volume 2. Hrsg: Marcus R.; Feldman D., Nelson D.A. und Rosen C.J.; Burlington, California, London; Elsevier Academic Press; 1203-1226

BOUILLON R.; REID I.R. (2008): Vitamin D and its Metabolites and Analogs in the Management of Osteoporosis In: Osteoporosis, Third Edition, Volume 2, Hrsg. Marcus R., Feldman D., Nelson D.A. und Rosen C.J.; Burlington, California, London; Elsevier Academic Press; 1659-1686

BOUILLON R., CARMELIET G., DACI E., SEGAERT S., VERSTUYF A. (1999): Vitamin D: Stoffwechsel und Wirkungsmechanismen; In: Vitamin D/Calcium in der Osteoporosetherapie, Hrsg.: Ringe JD. Burckhardt P. Stuttgart; New York: Thieme 1999; 35-51

CANIGGIA A.; LORÉ F.; DI CAIRANO G.; NUTI R. (1987): Main endocrine modulators of vitamin D hydroxylases in human pathophysiology. *Journal of Steroid Biochemistry*, 27; 4-6; 815-24

CONSENSUS DEVELOPMENT CONFERENCE (1993): Diagnosis, Prophylaxis, and Treatment of Osteoporosis. *Am J. Med*; 94; 6; 646-650

COOPER C.; CAMPION G.; MELTON III L.J. (1992): Hip fractures in the elderly: A world-wide projection. *Osteoporosis International*; 2; 6; 285-289

CRANNEY A.; HORSLEY T.; O'DONNELL S.; WEILER H.; PUIL L.; OOI D.; ATKINSON S.; WARD L.; MOHER D.; HANLEY D.; FANG M.; YAZDI F.; GARRITTY C.; SAMPSON M.; BARROWMAN N.; TSERTSVADZE A.; MAMALADZE V. (2007): Effectiveness and safety of vitamin D in relation to bone health. *Evidence Report/Technology Assessment (Full Rep)*; 158; 1-235

DAWSON-HUGHES B.; HEANEY R.P.; HOLICK M.F.; LIPS P.; MEUNIER P.J.; VIETH R. (2005): Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int*, 16; 713-716

DELLING G.; VOGEL M. (1992): Pathomorphologie der Osteoporose. In: Osteoporose. Hrsg. Schild H.H. und Heller M.; Georg Thieme Verlag; Stuttgart; New York; 7-26

DEUTZMANN R.; BRUCKNER-TUDERMANN L.; BRUCKNER P. (2007): Biochemie und Pathobiochemie des Skelettsystems In: Biochemie und Pathobiochemie. Hrsg. Löffler G., Petrides PE. und Heinrich PC. 8.; völlig neu bearbeitete Auflage; Springer Medizin Verlag Heidelberg; 737-746

DIBBLE JB.; SHERIDAN P.; LOSOWSKY MS. (1984): A survey of vitamin D deficiency in gastrointestinal and liver disorders. *Q J Med*; 53; 119-134

DOMINICI R.; FRANZINI C. (2002): Fecal elastase-1 as a test for pancreatic function: a review. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*; 40; 4; 325-32

DRENCKHAHN D.; KUGLER P. (2008): Knochengewebe. In: Anatomie Makroskopische Anatomie, Histologie, Embryologie, Zellbiologie Band 1, Hrsg.: Drenckhahn D. München; Urban & Fischer 2008; 17 Auflage; 133-149

DRENCKHAHN D. (2008): Exokrine Bauchspeicheldrüse. In: Anatomie Makroskopische Anatomie, Histologie, Embryologie, Zellbiologie Band 1, Hrsg.: Drenckhahn D. München; Urban & Fischer 2008; 17 Auflage; 721-729

DUJSIOVA H.; DITE P.; TOMANDL J.; SEVCIKOVA A.; PRECECHTELOVA M. (2008): Occurrence of metabolic osteopathy in patients with chronic pancreatitis. *Pancreatology*; 8; 583 - 586

DUSSO A.S.; BROWN A.J.; SLATOPOLSKY E. (2005): Vitamin D. *American Journal of Physiology, Renal Physiology*; 289; 1; 8-28

FASSBENDER W.J.; SCHEIDT-NAVE C.H.; PFEILSCHIFTER J. (2003): Die neuen Leitlinien zur Osteoporose. *Dtsch Med Wochenschr*; 128; 1615-1617

GASSER R.W. (1998): Internistische Abklärung der Osteoporose (Differentialdiagnose Knochenstoffwechsel). *Journal für Mineralstoffwechsel*; 5; 3; 13-17

GEKLE M. (2005): Funktion des Magen-Darm-Trakts, Energiehaushalt und Ernährung. In: Physiologie. Hrsg.: Klinke R.; Pape H-C.; Silbernagl S. ; Thieme Verlag; Stuttgart; 5., komplett überarbeitete Auflage; 437-441

GENNARI C.; NUTI R. (1998): Other agents for treatment of osteoporosis. In: Osteoporosis: Diagnosis and Management. Hrsg: Meunier P.J.; Martin Dunitz, London; 149-160

GENNARI C. (2001): Calcium and vitamin D nutrition and bone disease of the elderly. *Public Health Nutrition*; 4; 2B; 547-559

GLASBRENNER B.; KAHL S.; MALFERTHEINER P. (2002): Modern diagnostics of chronic pancreatitis. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*; 14; 9; 935-941

GOLDBERG D.M.; DURIE P.R. (1993): Biochemical Tests in the diagnosis of chronic pancreatitis and in the evaluation of pancreatic insufficiency. *Clinical Biochemistry*; 26; 253-275

GÖTTE S.; DITTMAR K. (2001): Epidemiologie und Kosten der Osteoporose. *Orthopäde*; 30; 402-404

GRANT W.B.; HOLICK M.F. (2005): Benefits and Requirements of Vitamin D for Optimal Health: A Review. *Alternative Medicine Review*; 10; 94-111

GRONHOLZ M. J. (2008): Prevention, Diagnosis, and Management of Osteoporosis-Related Fracture: A Multifactorial Osteopathic Approach. *JAOA*; 108; 10; 575-585

HAABER A.B.; ROSENFALCK A.M.; HANSEN B.; HILSTED J.; LARSEN S. (2000): Bone Mineral Metabolism, Bone Mineral Density, and Body Composition in Patients with Chronic Pancreatitis and Pancreatic Exocrine Insufficiency. *International Journal of Pancreatology*; 27; 1; 21-27

HEANEY R.P. (1998): Non-pharmacologic prevention of osteoporosis: nutrition and exercise. In: Osteoporosis: Diagnosis and Management. Hrsg: Meunier P.J.; Martin Dunitz, London; 161-174

HEANEY R.P. (2008): Nutrition and Risk for Osteoporosis. In: Osteoporosis Third Edition, Volume 1. Hrsg: Marcus R.; Feldman D., Nelson D.A. und Rosen C.J.; Burlington, California, London; Elsevier Academic Press; 799-836

HOLICK M.F. (1999): Vitamin D-Bedarf bei Menschen aller Altersstufen: Neuer gesteigerter Bedarf für Frauen und Männer über 50 Jahre In: Vitamin D/Calcium in der Osteoporosetherapie, Hrsg.: Ringe J.D. Burckhardt P. Stuttgart; New York: Thieme 1999; 63-74

HOLICK M.F. (2006): The role of vitamin D for bone health and fracture prevention. *Current osteoporosis Reports*; 4; 3; 96-102

HOLICK M.F. (2007a): Vitamin D Deficiency. *The new England journal of medicine*; 357; 266-281

HOLICK M.F. (2007b): Optimal vitamin D status for the prevention and treatment of osteoporosis. *Drugs & Aging*; 24; 12; 1017-1029

KANIS J.A. (2002): Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. *The Lancet*; 359; 1929-1936

KANIS J.A.; JOHANSSON H.; ODEN A.; MCCLOSKEY E.V. (2009): Assessment of fracture risk. *European Journal of Radiology*; 71; 3; 392-397

KELLER J.; AGHADASSI A.A.; LERCH M.M.; MAYERLE J.V.; LAYER P. (2009): Tests of pancreatic exocrine function – Clinical significance in pancreatic and non-pancreatic disorders *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*; 23; 425-439

KLÖPPEL G.; MAILLET B. (1993): Pathology of Acute and Chronic Pancreatitis. *Pancreas*; 8; 6; 659-670

KRAWATT E.L.; MANER E.B.; DAVIES M. (1979): Absorption of vitamin D and 25-OH vitamin D in patients with intestinal malabsorption. In: Vitamin D, Basic Research and its Clinical Application. Hrsg: Norman AW, Schaefer K. Herrath DV, et al.; Berlin, Germany; Gruyter-Verlag; 975 - 978

LAMBERG-ALLARDE C.J.E.; VILJAKAINEN H.T. (2008): 25-Hydroxyvitamin D and functional outcomes in adolescents. *Am J Clin Nutr*; 88; 534-536

LANE J.M.; VIGORITA V.J. (1983): Osteoporosis. *J Bone Joint Surg Am*; 65; 274-278

LANE J.M.; RILEY E.H.; WIRGANOWICZ P.Z. (1996): Instructional Course Lectures, The American Academy of Orthopaedic Surgeons – Osteoporosis: Diagnosis and Treatment. *J Bone Joint Surg [Am]*; 78-A; 4; 618-632

LANE N.E. (2006): Epidemiology, etiology, and diagnosis of osteoporosis. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*; 194; 2; 3-11

LAYER P.; KELLER J. (1999): Pancreatic enzymes: secretion and luminal nutrient digestion in health and disease. *Journal of Clinical Gastroenterology*; 28; 1; 3-10

LEMBCKE B.; BRADEN B.; STEIN J. (1994): Diagnostik der Steatorrhoe. *Zeitschrift für Gastroenterologie*; 32; 256-261

LIPS P. (2001): Vitamin D Deficiency and Secondary Hyperparathyroidism in the Elderly: Consequences for Bone Loss and Fractures and Therapeutic Implications. *Endocrine reviews*; 22; 4; 477-501

LIPS P. (2006): Vitamin D Physiology. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*; 92; 1; 4-8

LO C. W.; PARIS P. W.; CLEMENS T. L.; NOLAN J.; HOLICK M. F. (1985): Vitamin D absorption in healthy subjects and in patients with intestinal malabsorption syndromes. *The American Journal of Clinical Nutrition*; 42; 644-649

LÖFFLER G.; MÖSSNER J. (2007): Gastrointestinaltrakt. In: Biochemie & Pathobiochemie. Hrsg.: Löffler G.; Petrides PE.; Heinrich PC.; Springer Medizin Verlag Heidelberg; 8., völlig neu bearbeitete Auflage; 1054-1081

MACDONALD B.R.; GOWEN M. (1993): The cell biology of bone. *Baillière's Clinical Rheumatology*; 7; 3; 421-443

MANN S.T.; STRACKE H.; LANGE U.; KLÖR HU.; TEICHMANN J. (2003): Vitamin D3 in patients with various grades of chronic pancreatitis, according to morphological and functional criteria of the pancreas. *Digestive diseases and sciences*; 48; 3; 533-538

MANN S.T.W.; STRACKE H.; LANGE U.; KLÖR H.U.; TEICHMANN J. (2003): Alterations of bone mineral density and bone metabolism in patients with various grades of chronic pancreatitis. *Metabolism*; 52; 5; 579-585

MANN S.T.W.; MANN V.; STRACKE H.; LANGE U.; KLÖR HU.; HARDT P.; TEICHMANN J. (2008): Fecal elastase 1 and vitamin D3 in patients with osteoporotic bone fractures. *European Journal of Medical Research*; 13; 2; 68-72

MEUNIER P.J. (2001): Vitamin D insufficiency: Reappraisal of its Definition threshold and bone consequences, In: Nutritional Aspects of Osteoporosis, Hrsg: Burckhardt P.; Dawson-Hughes B.; Heaney R.P.; Academic Press (2001); 167-172

NAKAMURA T.; TAKEBE K.; IMAMURA K.-I.; TANDO Y.; YAMADA N.; ARAI Y.; TERADA A.; ISHII M.; KIKUCHI H.; SUDA T. (1996): Fat-soluble vitamins in patients with chronic pancreatitis (pancreatic insufficiency). *Acta Gastroenterol Belg*; 59; 10-14

NEUMEISTER V.; HENKER J.; KALTENBORN G.; SPRÖSSIG C.; JAROSS W. (1997): Simultaneous determination of fecal fat, nitrogen, and water by Near-Infrared Reflectance Spectroscopy. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition*; 25; 4; 388 - 393

NORMAN A.W. (1985): The Vitamin D Endocrine System. *The Physilogist*, 28; 4; 219-231

PEZZILLI R. (2009): Chronic pancreatitis: Maldigestion, intestinal ecology and intestinal inflammation. *World Journal of gastroenterology*, 15; 14; 1673-1676

POSKITT E.M.E.; COLE T.J.; LAWSON D.E.M (1979): Diet, sunlight, and 25-hydroxy vitamin D in healthy children and adults. *British Medical Journal*; 1; 221-223

RAISZ L.G. (2005): Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts, and prospects. *The Journal of Clinical Investigation*; 115; 12; 3318-3325

REGINSTER J.-Y.; BURLET N. (2006): Osteoporosis: A still increasing prevalence. *Bone*; 38; 4-9

RINGE J.D. (1999): Vitamin-D-Mangel und Osteopathien In: Vitamin D/Calcium in der Osteoporosetherapie, Hrsg.: Ringe JD. Burckhardt P. Stuttgart; New York: Thieme 1999; 89-104

RODRIGUEZ-MARTINEZ M.A.; GARCIA-COHEN E.C. (2002): Role of Ca(2+) and vitamin D in the prevention and treatment of osteoporosis. *Pharmacology & Therapeutics*; 93; 1; 37-39

Scharla S. (2008): Diagnosis of Disorders of Vitamin D-Metabolism and Osteomalacia. *Clinical Laboratory*, 54; 451-459

SCHIEBLER (1999): Knochen. In: Anatomie Hrsg.: T.H. Schiebler; W. Schmidt; 8. vollständig überarbeitete und aktualisierte Auflage, Springer-Verlag Berlin Heidelberg; S. 65-70

SCHEIDT-NAVE C. (2001): Die sozioökonomische Bedeutung der Osteoporose. *Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz*, 44; 1; 41-51

SIDHU S.; TANDON R.K. (1996): Chronic pancreatitis: diagnosis and treatment. *Postgrad Med J*; 72; 327-333

SIEGMUND E.; LÖHR J.M.; SCHUFF-WERNER P. (2004): The diagnostic validity of non-invasive pancreatic function test – a meta-analysis. *Zeitschrift für Gastroenterologie*; 42; 10; 1117-1128

SMITH R. (1993): Bone physiology and the osteoporotic process. *Respiratory Medicine*; 87; Supplement A; 3-7

ST-ARNAUD R. (2008): The direct role of vitamin D on bone homeostasis. *Archives of Biochemistry and Biophysics*; 473; 2; 225-230

STEIN J.; BRADEN B. (2003): Funktionsdiagnostik bei Erkrankungen des exokrinen Pankreas. *Aktuel Ernaehr Med*; 28; 79-86

STEIN J.; PURSCHIAN B.; BIENIEK U. CASPARY W.F.; LEMBCKE B. (1994): Near-infrared reflectance analysis: a new dimension in the investigation of malabsorption syndromes. *European Journal of Gastroenterology & hepatology*; 6; 889-894

TEICHMANN J.; LANGE U.; HARDT P.H.; SCHNELL-KRETSCHMER H.; STRACKE H.; BRETZEL R.G.; KLÖR H.U. (2001): Decreased pancreatic Elastase I stool content – a marker of vitamin D supply in elderly women. In: *Osteologie 2001*; Band 10; Supplement 1; Seite 164

TEICHMANN J.; MANN S.T.; STRACKE H.; LANGE U.; HARDT P.D.; KLÖR H.U.; BRETZEL R.G. (2007): Alterations of vitamin D3 metabolism in young women with various grades of chronic pancreatitis. *European Journal of Medical Research*; 12; 8; 347-350

TEICHMANN J.; MANN S.T.; STRACKE H.; LANGE U.; HARDT P.D.; BRETZEL R.G.; KLÖR H.U. (2008): Parathormone levels and Vitamin D metabolism in female patients with various grades of fecal elastase 1 deficiency. *European Journal of Medical Research*; 13; 12; 563-567

THOMPSON G.R.; LEWIS B.; BOOTH C.C. (1966): Absorption of Vitamin D₃-³H in control subjects and patients with intestinal malabsorption. *Journal of Clinical Investigation*; 45; 1; 94-102

VIETH R. (2001): Would prehistoric human 25-Hydroxyvitamin D concentrations be beneficial, and how much vitamin D do we need to ensure desirable nutritional targets? In: Nutritional Aspects of Osteoporosis, Hrsg: Burckhardt P.; Dawson-Hughes B.; Heaney R.P.; Academic Press (2001);173-198

VOGELSANG H.; SCHÖFL R. TILLINGER W.; FERENCI P.; GANGL A. (1997): 25-Hydroxyvitamin D absorption in patients with Crohn's disease and with pancreatic insufficiency. *Wien Klin Wochenschr.*; 109; 17; 678 - 682

VOIGT K. (2005): Endokrines System. In: Physiologie. Hrsg.: Klink R.; Pape H-C.; Silbernagl S. ; Thieme Verlag; Stuttgart; 5., komplett überarbeitete Auflage; 551-559

WELSCH U. (2003a): Knochengewebe. In: Sobotta Lehrbuch Histologie. Hrsg: Welsch U. Urban & Fischer Verlag München Jena. 1. Auflage S. 119-132

WELSCH U. (2003b): System der disseminierten gastro-entero-pankreatischen endokrinen Zellen. In: Sobotta Lehrbuch Histologie. Hrsg: Welsch U. Urban & Fischer Verlag München Jena. 1. Auflage; S. 396-403

WHO SCIENTIFIC GROUP (2003): Prevention and Management of Osteoporosis. Report of a WHO Scientific Group. WHO Technical Report Series, No. 192, Geneva Switzerland; World Health Organization; 1-201

WHO STUDY GROUP (1994): Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. WHO Technical Report; Series 843; Geneva Switzerland; World Health Organization; 1-129

9. Anhang

9.1 Abkürzungsverzeichnis

ABTS	2,2'-Azino-bis-(3-ethylbenzotiazolin-6-sulfonsäure)-Diammoniumsalz
BMD	Bone mineral density, Knochenmineraldichte
DBP	Vitamin-D-bindendes-Protein
DXA	dual x-ray absorptiometry, Doppelenergie-Röntgenabsorptiometrie
ELISA	enzyme-linked immuno sorbent assay
NADH	reduziertes Nicotinsäureamid-Adenin-Dinukleotid
NIRA	Nah-Infrarot-Reflektions-Analyse
QCT	quantitative Computertomographie
SD	Standardabweichung
SPA	Single photon absorptiometry
SXA	Single x-ray absorptiometry
T ₃	Trijodthyronin
T ₄	Tetraiodthyronin
T-Wert	Wert, mit dem die gemessene Knochendichte in Bezug zu einer Referenzgruppe von knochengesunden Personen gesetzt wird
UV-B	Ultraviolettstrahlung B
VDR	Vitamin D-Rezeptor
WHO	Weltgesundheitsorganisation

9.2 Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen

Abbildung 1: Aufteilung der Knochendichte bei gesunden 30-40 jährigen Frauen (aus KANIS J.A. 2002)	11
Abbildung 2: Darstellung der Altersverteilung	37
Abbildung 3: Verteilung des Albumins	38
Abbildung 4: Verteilung des Alpha-1-Antitrypsins	39
Abbildung 5: Verteilung des Bilirubins	40
Abbildung 6: Verteilung der Cholinesterase	41
Abbildung 7: Verteilung des C-reaktiven Proteins	42
Abbildung 8: Verteilung der Gamma-Glutamyltranspeptidase	43
Abbildung 9: Verteilung der Glutamatpyruvattransaminase	44
Abbildung 10: Verteilung der Lipase	45
Abbildung 11: Verteilung der Elastase	46
Abbildung 12: Korrelation zwischen Vitamin D und Elastase	48
Abbildung 13: Korrelation zwischen Vitamin D und Lipase	49
Abbildung 14: Fracture Index (modifiziert nach GRONHOLZ M. J. 2008)	86
 Tabelle 1: Einteilung der Osteoporose (modifiziert nach GASSER R.W. 1998)	 7
Tabelle 2: Marker des Knochenumbaus (modifiziert nach LANE N.E. 2006)	10
Tabelle 3: Auswirkungen verschiedener 25-Hydroxyvitamin D-Spiegel (modifiziert nach GRANT W.B.; HOLICK M.F. 2005)	17
Tabelle 4: Verdauungsenzyme des Pankreas (modifiziert nach BECK I.T. 1973)	22
Tabelle 5: Übersicht der untersuchten Laborparameter	32
Tabelle 6: Übersicht der statistischen Daten	36
Tabelle 7: Werte der Nah-Infrarot-Reflektions-Analyse	47
Tabelle 8: Häufigkeit eines erniedrigten Elastasewertes in den Altersgruppen	50
Tabelle 9: Darstellung der Elastaseverteilung unter Berücksichtigung der Knochendichte	51
Tabelle 10: Ernährungsprotokoll	79

9.3 Ernährungsprotokoll

Tabelle 10: Ernährungsprotokoll

ERNÄHRUNGSPROTOKOLL

FRÜHSTÜCK

Brot (Zwei Portionen)

	1. Tag	2. Tag	3. Tag
Weizentost 1 Scheibe, 20 g			
Mehrkornbrot 1 Scheibe, 45 g			
Weizenbrötchen 1 Stück, 45 g			
Roggenmischbrot 1 Scheibe, 45 g			

Brotbelag (zwei Portionen)

	1. Tag	2. Tag	3. Tag
Butter 1 EL, 10 g			
Margarine 1 EL, 10 g			
Butterschmalz 1 EL, 10 g			
Schweineschmalz 1 EL, 10 g			

KÄSE

Frischkäse, Doppelrahm 2 EL, 30 g			
Appenzeller 50 % 1 Scheibe 30 g			
Bavaria Blue 70 % 2 EL, 30 g			
Butterkäse 60 % 1 Scheibe 30 g			
Camenbert 60 % 2 EL, 30 g			
Cambozola 70 % 2 EL, 30 g			
Emmentaler 45 % 1 Scheibe 30 g			
Gouda 48 % 1 Scheibe 30g			

WURST

Cervelatwurst 1 Scheibe, 30 g			
----------------------------------	--	--	--

Leberwurst, grob 2 EL 30 g			
Mettwurst, 2 EL 30 g Mortadella 2 EL 30 g			
Salami 1 Scheibe, 30 g			
Schinkenspeck, ger. 1 Scheibe, 15 g			
SÜßER BROTBELAG			
Erdnussmus 2 gestr. EL, 20 g			
Nuß-Nougat-Creme 2 EL, 30 g			
ZUSÄTZLICH			
(eine Portion)			
	1. Tag	2. Tag	3. Tag
Speisequark 40 % 3 geh. EL, 60 g			
Milch 3,5 % 1 Glas, 200 g			
Joghurt mit Früchten, 3,5 % 1 Becher, 150g			
Frühstücksei 1 Stück			
OHNE MENGENEINSCHRÄNKUNG			
	1. Tag	2. Tag	3. Tag
Marmelade 1 geh. TL, 10 g			
Honig 1 geh. TL, 10 g			
Magerquark 1 geh. EL, 20 g			
Gewürzgurke, 1 mittelgroße, 50 g			
Tomate 1 mittelgroße, 65 g			
SONSTIGES			
	1. Tag	2. Tag	3. Tag

ZWISCHENMAHLZEIT

bitte genaue Angaben !

	1. Tag	2. Tag	3. Tag
Apfel, 1 Stück mittelgroß, 125 g			
Banane, 1 Stück mittelgroß, 150 g			
Pfirsich, 1 Stück mittelgroß, 125 g			
Weintrauben, 100 g			
entrahmte Dickmilch, 1 Glas, 200 ml			
Buttermilch 1 Glas, 200 ml			
Magerquark 1 geh. EL, 20 g			
Karotte, 1 Stück mittelgroß, 100 g			
Knäckebrot 1 Scheibe, 10 g			
Apfelmus, 4 geh. EL, 100g			

SONSTIGES

	1. Tag	2. Tag	3. Tag

MITTAGESSEN

(eine Portion)

	1. Tag	2. Tag	3. Tag
Öl (zum Anbraten) 1 EL, 10g			

(eine Portion)

FLEISCH

	1. Tag	2. Tag	3. Tag
Hack (Rind) 150 g			
Eisbein 200 g			
Bauch (Schwein) 100g			
Kotlett, paniert 150 g			
Kassler 175 g			

Mett (Schwein) 100 g			
-------------------------	--	--	--

FISCH/GEFLÜGEL

Tunfisch 125 g			
Aal 100 g			
Brathuhn 75 g			

WURST

Bratwurst 100 g			
Knackwurst 80 g			
Fleischkäse 50 g			
Frankfurter Würstchen, 120 g			

(eine Portion)

SOßEN

	1. Tag	2. Tag	3. Tag
Käsesoße 2 EL, 50 g			
Sauce Hollandaise 2 EL, 50 g			
Sauce Béarnaise 2 EL, 50 g			

SALATSOßEN

Salatsoße, Essig und Öl, 2 EL, 50 g			
Sauerrahmsoße 3 EL, 60 g			
Salatmayonnaise 50 %, 2 EL, 40 g			
Remoulade 80 % 1 EL, 35 g			

BEILAGEN

Pommes frites 200 g			
Kartoffelgratin 200 g			
(ohne Mengeneinschränkung)	1. Tag	2. Tag	3. Tag
Kartoffeln, gekocht 1 Stück, mittelgroß, 100 g			
Gemüse, gegart 100 g			

Salate 100 g			
(Soßen s.o.)			
Nudeln, gegart			
100g			
Reis gegart			
100 g			
SONSTIGES			

ZWISCHENMAHLZEIT

	1. Tag	2. Tag	3. Tag
Apfel, 1 Stück mittelgroß, 125 g			
Banane, 1 Stück mittelgroß, 150 g			
Pfirsich, 1 Stück mittelgroß, 125 g			
Weintrauben, 100 g			
entrahmte Dickmilch, 1 Glas, 200 ml			
Buttermilch 1 Glas, 200 ml			
Magerquark 1 geh. EL, 20 g			
Karotte, 1 Stück mittelgroß, 100 g			
Knäckebrot 1 Scheibe, 10 g			
Apfelmus, 4 geh. EL, 100g			

SONSTIGES

ABENDESSEN**(zwei Portionen)**

BROT	1. Tag	2. Tag	3. Tag
Mehrkornbrot 1 Scheibe, 45 g			
Weißbrot 1 Scheibe, 45 g			
Roggenmischbrot 1 Scheibe, 45 g			

(drei Portionen)

BROTBELAG	1. Tag	2. Tag	3. Tag
Butter 1 EL, 10 g			
Butterschmalz 1 EL, 10 g			
Schweineschmalz 1 EL, 10 g			
Margarine 1 EL, 10 g			

KÄSE

Frischkäse, Doppelrahm 2 EL, 30 g			
Appenzeller 50 % 1 Scheibe 30 g			
Bavaria Blue 70 % 2 EL, 30 g			
Butterkäse 60 % 1 Scheibe 30 g			
Camenbert 60 % 2 EL, 30 g			
Cambozola 70 % 2 EL, 30 g			
Emmentaler 45 % 1 Scheibe 30 g			
Gouda 48 % 1 Scheibe 30g			

WURST

Fleischwurst 25 g			
Frankfurter Würstchen 50 g			
Cervelatwurst 1 Scheibe, 30 g			
Leberwurst, grob			

2 EL 30 g			
Mettwurst			
2 EL 30 g			
Mortadella			
2 EL 30 g			
Salami			
1 Scheibe, 30 g			
Schinkenspeck, ger.			
1 Scheibe, 15 g			

ZUSÄTZLICH

(ohne Mengenbegrenzung)

	1. Tag	2. Tag	3. Tag
Vollkornbrot			
1 Scheibe, 45 g			
Knäckebröt,			
1 Scheibe, 10 g			
Gewürzgurke,			
1 Stück, mittelgroß			
Gemüse			
100 g			
Magerquark			
1 geh. EL, 20 g			
Apfel, 1 Stück			
Mittelgroß			
Banane, 1 Stück			
Mittelgroß			

SONSTIGES

GETRÄNKE

	1. Tag	2. Tag	3. Tag
Fruchtsaft			
1 Glas, 200 ml			
Limonaden / Cola			
1 Glas, 200 ml			
Kaffee / Tee			
1 Tasse, 150 ml			
Sonstiges			
1 Glas, 200 ml			

9.4 Fracture Index

FRACTURE Index	
Fragen	Punkte
- Wie alt sind sie?	
○ < 65	0
○ 65 – 69	1
○ 70 – 74	2
○ 75 – 79	3
○ 80 – 84	4
○ > 85	5
- Haben sie sich nach dem 50. Lebensjahr eine Fraktur zugezogen?	
○ Ja	1
○ Nein/Ich weiß nicht	0
- Hatte ihre Mutter nach dem 50. Lebensjahr eine Hüftfraktur?	
○ Ja	1
○ Nein/Ich weiß nicht	0
- Wiegen sie 56,7 kg oder weniger?	
○ Ja	1
○ Nein/Ich weiß nicht	0
- Rauchen sie?	
○ Ja	1
○ Nein	0
- Müssen sie sich abstützen wenn sie aus einem Stuhl aufstehen?	
○ Ja	2
○ Nein/Ich weiß es nicht	0
- Hatten sie eine Knochendichtemessung, wie war ihr T-score an der Hüfte?	
○ > – 1	0
○ – 1 to – 2	2
○ – 2 to – 2,5	3
○ < – 2,5	4

Abbildung 14: Fracture Index (modifiziert nach GRONHOLZ M. J. 2008)

9.5 Erklärung

„Ich erkläre: Ich habe die vorgelegte Dissertation selbständig, ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten.“

9.6 Danksagung

Für die Überlassung des Themas, die Beratung und Förderung bedanke ich mich bei Herrn Prof. Dr. H. Stracke.

Für die stetige Unterstützung und Geduld danke ich Frau Dr. A. Liebchen.

Für die hilfreichen Tipps bedanke ich mich bei Herrn Prof. Dr. P. Hardt.

Für die Bemühungen mir die Statistik näher zu bringen und bei der Unterstützung der statistischen Auswertung bedanke ich mich bei Herrn Dr. J. Pons.

Für die Auswertung der Stuhlproben bedanke ich mich bei Frau E. Rosenbaum.

Fürs Korrekturlesen bedanke ich mich herzlich bei Frau F.Odabasi-Oezdemir, Frau S. Malcherrek, Frau Dr. J. Walter und Herrn B. Andrich.

Für die Geduld mit mir, die stetige Motivation, Anregungen und Unterstützung bedanke ich mich bei Herrn U. Sommer.

Meinen Eltern danke ich für die Unterstützung während des Studiums. Ohne sie wäre mir das Studium nicht möglich gewesen.

Abschließend gilt mein Dank allen nicht erwähnten Personen, die am Zustandekommen der Studie und der Fertigstellung meiner Dissertation beteiligt waren.

**Der Lebenslauf wurde aus der elektronischen
Version der Arbeit entfernt.**

**The curriculum vitae was removed from the
electronic version of the paper.**

édition scientifique

VVB LAUFERSWEILER VERLAG

VVB LAUFERSWEILER VERLAG
STAUFENBERGRING 15
D-35396 GIESSEN

Tel: 0641-5599888 Fax: -5599890
redaktion@doktorverlag.de
www.doktorverlag.de

ISBN: 978-3-8359-5615-5

